

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dabrafenib (Tafinlar®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4

*Kombinationstherapie mit Trametinib zur adjuvanten Behandlung
von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-
V600-Mutation nach vollständiger Resektion*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 24.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	29
4.2.1 Fragestellung.....	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	36
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	45
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	46
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	47
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	72
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	73
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT.....	73
4.3.1.3.1.2 Rezidivfreies Überleben – RCT.....	78
4.3.1.3.1.3 Fernmetastasenfreies Überleben – RCT.....	86
4.3.1.3.1.4 Rezidivfreiheit – RCT.....	94
4.3.1.3.1.5 Rezidivrate – RCT.....	100

4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – RCT	104
4.3.1.3.1.7	Verträglichkeit – RCT	120
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	141
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	162
4.3.2	Weitere Unterlagen	167
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	168
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	168
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	168
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	169
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	169
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	172
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	172
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	172
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	172
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	173
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	173
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	174
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	175
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	175
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	175
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	176
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	176
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	178
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	178
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	180
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	191
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	192
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	192
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	192
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	192
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	192
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	194
4.7	Referenzliste	196
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	203
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern	209
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	212

Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	213
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	241
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	257
Anhang 4-G : Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu unerwünschten Ereignissen nach Preferred terms	280

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung..	14
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo.....	27
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bewertung..	32
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	74
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Rezidivfreies Überleben“	79
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Fernmetastasenfreies Überleben“	87
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Rezidivfreiheit“	95

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Rezidivrate“	101
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rezidivrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“	105
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittelwerte zum VAS-Score zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten.....	108
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung VAS-Score gegenüber dem Ausgangswert	109
Tabelle 4-32: Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ECOG-PS	111
Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	121
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-35: Übersicht zu den Ergebnissen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-36: Häufige unerwünschte Ereignisse (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm)	125
Tabelle 4-37: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm)	126
Tabelle 4-38: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm)	127
Tabelle 4-39: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch bei $\geq 1\%$ der Patienten in einem Studienarm führten	128
Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	129
Tabelle 4-41: Dauer und vollständige Erholung von vorab definierten unerwünschten Ereignissen vom besonderen Interesse.....	130
Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“	142
Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Rezidivfreies Überleben“	143
Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Fernmetastasenfreies Überleben“	145

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Rezidivfreiheit“	146
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Rezidivrate“	148
Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen zu „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS); VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert“: p-Werte zu Interaktionstests.....	149
Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen zu „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS); Abfall der VAS um ≥ 10 Punkte“: Ergebnisse zu Subgruppen mit p-Wert zum Interaktionstest $< 0,05$	150
Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse zur „Verträglichkeit“: p-Werte zu Interaktionstests	151
Tabelle 4-50: Subgruppenanalyse zur „Verträglichkeit“: Ergebnisse zu Subgruppen mit p-Wert zum Interaktionstest $< 0,05$	152
Tabelle 4-51: Subgruppenanalyse zur Verträglichkeit: Schwere UE und schwerwiegende UE nach Geschlecht (im PT $\geq 2\%$ in mindestens einer Subgruppe).....	153
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	169
Tabelle 4-53: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	169
Tabelle 4-54: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	170
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	170
Tabelle 4-56: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	171
Tabelle 4-57: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	173
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	173
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	174
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-61: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo.....	189
Tabelle 4-62: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	191
Tabelle 4-63 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE	204
Tabelle 4-64 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE.....	205
Tabelle 4-65 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials.....	207
Tabelle 4-66 (Anhang): Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov	209
Tabelle 4-67 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund	210
Tabelle 4-68 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register	210
Tabelle 4-69 (Anhang): Suche im ICTRP Search Portal	211

Tabelle 4-70 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov	213
Tabelle 4-71 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund	224
Tabelle 4-72 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register.....	227
Tabelle 4-73 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal	231
Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie COMBI-AD (BRF115532).....	241
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMBI-AD	258
Tabelle 4-76 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	280
Tabelle 4-77 (Anhang): Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC und PT	303
Tabelle 4-78 (Anhang): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	309
Tabelle 4-79 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT	314
Tabelle 4-80 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem CTCAE-Grad: Dabrafenib + Trametinib-Arm (n=435).....	318
Tabelle 4-81 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem CTCAE-Grad: Placebo-Arm (n=432)	325
Tabelle 4-82 (Anhang): Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT: Subgruppe männlich.....	332
Tabelle 4-83 (Anhang): Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT: Subgruppe weiblich.....	335
Tabelle 4-84 (Anhang): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT: Subgruppe männlich	338
Tabelle 4-85 (Anhang): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT: Subgruppe weiblich	341

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Abbildung 4-2: Design der Zulassungsstudie COMBI-AD	65
Abbildung 4-3: RFS-Ereignisse pro Monat zwischen April 2013 und Januar 2017 (59)	68
Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt am 30. Juni 2017 (A) und 30. April 2018 (B).....	83
Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt am 30. Juni 2017 (A) und 30. April 2018 (B).....	91
Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Adjustierte mittlere Veränderungen des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (erste 12 Monate) (57)	111
Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Adjustierte mittlere Veränderungen des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (Langzeit-Follow-up) (57)	112
Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erster VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven	113
Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Definitiver VAS-Abfall* um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven	114
Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erster VAS-Abfall um ≥ 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven	115
Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Definitiver VAS-Abfall* um ≥ 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert“ – Kaplan-Meier-Kurven	116
Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „ECOG-Performance Status“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Definitive Verschlechterung des ECOG-Scores* gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven.....	117
Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven.....	131

Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Kaplan-Meier-Kurven.....	132
Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven	133
Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte – Kaplan-Meier-Kurven	134
Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn: 0 (Abbildung A) / 1 (Abbildung B)“	154
Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn: 0 (Abbildung A)/ 1 (Abbildung B)“	155
Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erster VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „Geographische Region: Europa und Israel (Abbildung A)/ Andere (Abbildung B)“	156
Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „Geschlecht: Männlich (Abbildung A)/ Weiblich (Abbildung B)“	157
Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „Geschlecht: Männlich (Abbildung A)/ Weiblich (Abbildung B)“	158
Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „ <65 Jahre (Abbildung A)/ ≥ 65 Jahre (Abbildung B)“	159
Abbildung 4-25 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie COMBI-AD.....	256
Abbildung 4-26 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Auflösung der Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven.....	343

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse events of special interest
AJCC7	American Joint Committee on Cancer 7 th edition
AJCC8	American Joint Committee on Cancer 8 th edition
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
Bid	bis in die (lat., zweimal täglich)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CI	Konfidenzintervall
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Disease free survival
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMFS	Distant metastasis free survival
DMSO	Dimethylsulfoxid
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Elektronischer Case Report Form
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FFR	Freedom from relapse
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry
IIT	Investigator Initiated Trial
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
LVEF	Left ventricular ejection fraction
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Nicht erreicht
n. e.	Nicht erreicht
NNT	Number needed to treat
Qd	quaqua die (lat., einmal täglich)
OS	Overall survival
RFS	Relapse-free survival
PS	Performance Status
PT	Preferred Term
Qd	quaqua die (lat., einmal täglich)
RAS	Rat sarcoma
RCT	Randomized Controlled Trial
SAP	Statistischer Analyse-Plan
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	Tumor-Node-Metastasis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln. Die Bewertung soll hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivfreiheit, Rezidivrate), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage einer randomisierten klinischen Studie vorgenommen. Um einen möglichst vollständigen Studienpool zu generieren, wurden alle Studien zu Trametinib sowie Dabrafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet gelistet, die an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden bzw. an denen Novartis finanziell beteiligt ist oder war. Außerdem wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Zusätzlich wurde in den Suchregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal nach laufenden, abgeschlossenen und abgebrochenen Studien mit Trametinib oder Dabrafenib im Indikationsgebiet „adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion“ gesucht. Die Auswahl der relevanten Studien wurde anhand von prädefinierten Selektionskriterien durch zwei Reviewer unabhängig voneinander vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion
E2	Intervention	Adjuvante Therapie mit Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®)
E3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten oder Placebo
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall survival; OS) • Rezidivfreies Überleben (Relapse free survival; RFS) bzw. krankheitsfreies Überleben (Disease free survival; DFS) • Fernmetastasenfreies Überleben (Distant metastasis free survival; DMFS) • Rezidivfreiheit (Freedom from relapse; FFR) • Rezidivrate (Relapse rate) • Lebensqualität (Quality of life) • Verträglichkeit und/oder Sicherheit (Tolerability and/or safety)
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ausschlusskriterien		
A1	Neo-adjuvante Intervention vor vollständiger Resektion oder Kombination bzw. sequenzielle Abfolge mit mindestens einer weiteren adjuvanten Antitumorthherapie	
A2	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die nur fragmentäre Ergebnisse vorliegen (Kongressabstracts/-poster)	
A3	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News, Case reports	
A4	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; RCT, Randomized Controlled Trial		

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

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

Grundaussage verändern würden. Da nur eine Studie in die Bewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532/DRB436F2301), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (adäquat abgebildet durch den Placebo-Arm) bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600E/K-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom untersucht wurden. Auf Basis des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 und eines zusätzlichen, von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) angeforderten Datenschnittes bzgl. der Endpunkte rezidivfreies Überleben (RFS) und fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) vom 30. April 2018 lassen sich die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2):

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Endpunkt („key secondary endpoint“) der COMBI-AD-Studie. Bis zum geplanten Datenschnitt vom 30. Juni 2017 verbesserte sich die 3-Jahres-Überlebenschance unter Dabrafenib + Trametinib auf 86% (95%-KI [82 – 89%]) gegenüber 77% im Placebo-Arm (95%-KI [72 – 81%]). Die Mortalität konnte unter Dabrafenib + Trametinib um 43% gegenüber Placebo zum Niveau $p = 0,05$ signifikant reduziert werden (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; $p = 0,0006$). Der Median des Gesamtüberlebens war noch nicht erreicht. Da die O’Brien-Fleming-Grenze für eine vorzeitige Beendigung nicht überschritten wurde, läuft die Studie weiter.

Mittels stratifizierter multivariater Cox-Regressionsanalyse wurde das Ergebnis zum Gesamtüberleben hinsichtlich zentraler prognostischer Einflussfaktoren (Geschlecht, Stadium des Primärtumors [T1, T2, T3, T4], Tumorulzeration, Lymphknotenstaging [N1, N2, N3], In-Transit-Metastase, Melanom-Subtyp [superfiziell ausbreitend, nodulär, andere]) adjustiert. Dabei zeigte sich eine mit 48% nochmals verbesserte relative Reduktion der Mortalität (HR 0,52; 95%-KI [0,37 – 0,73]; $p < 0,001$).

Rezidivfreies Überleben

In der COMBI-AD-Studie reduzierte Dabrafenib + Trametinib das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko signifikant um 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$). Zum Zeitpunkt des vorab definierten Datenschnitts am 30. Juni 2017 wurde bei 166 von 438 Patienten (38%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 248 von 432 Patienten (57%) im

Placebo-Arm mindestens eines der vorab definierten Ereignisse zum primären Endpunkt (lokales/regionales Rezidiv, Fernmetastase, zweites primäres Melanom oder Tod) beobachtet. Der Median des rezidivfreien Überlebens war zu diesem Zeitpunkt im Dabrafenib + Trametinib-Arm noch nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 16,6 Monaten (95%-KI [12,7 – 22,1]). Der klare Vorteil für die Kombinationstherapie ist zudem aus der deutlich verbesserten Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren ersichtlich: 58% (95%-KI [54 – 64%]) versus 39% (95%-KI [35 – 44%]) im Placebo-Arm.

Der von der EMA angeforderte zusätzliche Datenschnitt vom 30. April 2018 bestätigte diese Ergebnisse nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm:

- HR zum rezidivfreien Überleben: 0,49; 95%-KI [0,40 – 0,59].
- Rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren im Kombinationstherapie-Arm 59% (95%-KI [55 – 64%]) versus 40% (95%-KI [35 – 45%]) im Placebo-Arm.

Fernmetastasenfreies Überleben

Fernmetastasen sind von zentraler Bedeutung für die Prognose von Patienten mit Melanom. In der COMBI-AD-Studie konnte mit Dabrafenib + Trametinib das Fernmetastasen- und Mortalitätsrisiko um 49% (HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$) reduziert werden. Im Dabrafenib + Trametinib-Arm wurden Fernmetastasen bei 106 von 438 Patienten (24%) festgestellt, während im Placebo-Arm 150 von 432 Patienten (35%) von diesem einschneidenden Ereignis betroffen waren. Das Ergebnis für diesen Endpunkt war von der Morbidität bestimmt; Todesfälle hatten mit 4 versus 2 Ereignissen kaum eine Bedeutung für das Eintreten dieses sekundären Endpunkts.

Gemäß dem Kaplan-Meier-Schätzer steigt die Wahrscheinlichkeit für ein fernmetastasenfreies 3-Jahresüberleben unter Dabrafenib + Trametinib auf 71% (95%-KI [66 – 76%]) gegenüber 57% (95%-KI [52 – 63%]) im Placebo-Arm.

Analog zum rezidivfreien Überleben bestätigte der von der EMA angeforderte zusätzliche Datenschnitt vom 30. April 2018 hinsichtlich des fernmetastasenfreien Überlebens ebenfalls die Ergebnisse des früheren, geplanten Datenschnitts:

- HR zum Fernmetastasen- und Mortalitätsrisiko: 0,53; 95%-KI [0,42 – 0,67].
- Rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren im Kombinationstherapie-Arm 71% (95%-KI [67 – 76%]) versus 57% (95%-KI [52 – 62%]) im Placebo-Arm.

Rezidivfreiheit

In der COMBI-AD-Studie wurde die Rezidivfreiheit als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Mindestens eines der mit dem Endpunkt Rezidivfreiheit erfassten Ereignisse lokale/regionale

Rezidive, Fernmetastasen oder neues primäres Melanom trat bei 165 von 438 Patienten (38%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 247 von 432 Patienten (57%) im Placebo-Arm auf. Der Median für die Rezidivfreiheit wurde im Kombinationstherapie-Arm noch nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 16,6 Monaten (95%-KI [12,7 – 22,3]). Die relative Risikoreduktion bei der Rezidivfreiheit lag bei 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,57]; $p < 0,001$).

Rezidivrate

Die Rezidivrate wurde zusätzlich zu den im Studienprotokoll definierten Endpunkten analysiert und war im Kombinationstherapie-Arm signifikant gegenüber dem Placebo-Arm reduziert (37,9%; 95%-KI [33,4 – 42,4] vs. 57,4%; 95%-KI [52,7; 62,1]; $p < 0,0001$). In Anbetracht der absoluten Reduktion um -20% (95%-KI [-26% – -13%]) zeigt sich, dass die Behandlung von bereits fünf Patienten mit einer adjuvanten Therapie mit Dabrafenib + Trametinib zur Vermeidung eines Rezidivs führt (Number needed to treat; NNT = 5).

Lebensqualität

Nach einer erfolgreichen kompletten Tumorresektion sind bei Melanom-Patienten keine tumorbedingten körperlichen Beschwerden zu erwarten, solange kein Rezidiv auftritt. Dementsprechend fehlt die Rationale, erkrankungsspezifische Lebensqualitätsfragebögen während der adjuvanten Therapie anzuwenden.

Die adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib führt zu einer Verminderung des Rezidivrisikos. Folglich versterben nicht nur weniger Patienten an den Folgen des Melanomrezidivs, es kommt auch zur Vermeidung von im Rezidivfall auftretenden tumorbedingten Symptomen und Beschwerden. Ebenso werden die Belastungen durch die im Rezidivfall notwendigen Therapien (Operationen, Bestrahlungen, systemische Therapien) vermieden. Daher sind grundsätzlich therapie- sowie tumorbedingte Beeinträchtigungen der Lebensqualität ab dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs denkbar.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der COMBI-AD-Studie mit Hilfe des validierten EQ-5D-Fragebogens erhoben. Die ermittelten VAS-Scores zur Lebensqualität waren zu allen Erhebungszeitpunkten im Dabrafenib + Trametinib-Arm vergleichbar mit den VAS-Scores im Placebo-Arm.

Zudem erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse zum VAS-Score auf Basis von Überlebenszeitanalysen, um den (geringen) Unterschieden der Beobachtungszeiten in den Behandlungarmen gerecht zu werden. Hinsichtlich der Zeiten bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um 7 bzw. 10 Punkte zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Dabrafenib + Trametinib-Arm und dem Placebo-Arm (Median im Dabrafenib

+ Trametinib-Arm jeweils nicht erreicht versus jeweils 41,7 Monate im Placebo-Arm; HR jeweils 1,02; $p = 0,8720$ bzw. $p = 0,8921$).

Diese Ergebnisse bestätigen sich beim ECOG-Performance Status (ECOG-PS), dessen Verlauf ohne Endpunkt-Charakter erfasst und explorativ ausgewertet wurde: Im Kombinationstherapie-Arm kam es bei 44 Patienten (10%) zu einer definitiven Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens eine Kategorie im Vergleich zu 42 Patienten (10%) im Placebo-Arm (HR bzgl. der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung: 0,76; 95% KI [0,49 – 1,16]; $p = 0,193$).

Verträglichkeit

Die mediane Behandlungsdauer lag im Dabrafenib + Trametinib-Arm bei 11,0 Monaten und im Placebo-Arm bei 10,0 Monaten.

Insgesamt hatten 97% der Patienten unter der Kombinationstherapie und 88% der Patienten unter Placebo mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

CTCAE-Grad 3/4-Ereignisse wurden bei 41% der mit Dabrafenib + Trametinib und 14% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem CTCAE-Grad 3/4-Ereignis lag im Dabrafenib + Trametinib-Arm nur im Falle von Fieber (5% versus <1%), Fatigue (4% versus <1%), Hypertonus (6% versus 2%), Neutropenie (4% vs. 0) und erhöhten Leberwerten (AST und ALT jeweils 4% versus jeweils <1%) über einem Prozent.

Hinsichtlich des Auftretens von Zweitmalignomen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (kutane Plattenepithelkarzinome 6 versus 5 Patienten, nicht-kutane Malignome 5 versus 3 Patienten, neue primäre Melanome 1 versus 6 Patienten [jeweils Dabrafenib + Trametinib versus Placebo]).

Während der Behandlung verstarben 4 Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und ein Patient im Placebo-Arm (jeweils <1%). Die 4 Todesfälle unter Dabrafenib + Trametinib waren durch Erkrankungsprogression ($n = 3$) und eine Pneumonie ohne Kausalzusammenhang zur Studienmedikation ($n = 1$) bedingt.

Von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren 36% der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 10% der Patienten im Placebo-Arm betroffen. Der Unterschied war überwiegend durch Fieberereignisse bedingt (15% im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 1% im Placebo-Arm).

Aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde die Studienmedikation bei 114 von 435 Patienten (26%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 12 von 432 Patienten (3%) im

Placebo-Arm dauerhaft abgebrochen. Führende Gründe im Dabrafenib + Trametinib-Arm waren Fieber (9%), Schüttelfrost (4%), Fatigue (2%) und eine erhöhte Alaninaminotransferase (ALT: 2%) bzw. Aspartataminotransferase (AST: 1%).

Bei den Ereignissen von besonderem Interesse war Fieber mit 67% im Dabrafenib + Trametinib-Arm ebenfalls am häufigsten. Eine vollständige Erholung wurde bei den verschiedenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ähnlich häufig in den beiden Studienarmen erreicht.

Zusammenfassung

Die adjuvante Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib führt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um 53% ($p = 1,53 \cdot 10^{-14}$), einer zum Niveau $p = 0,05$ signifikanten Reduktion der Mortalität um 43% ($p = 0,0006$), einer geringeren Rezidivrate mit einer absoluten Risikoreduktion um 20% ($p < 0,0001$; NNT = 5) und einer Reduktion des Fernmetastasen- und Mortalitätsrisikos um 49% ($p < 0,001$). Der von der EMA angeforderte zweite Datenschnitt ergab nach einem Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm eine Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um 51% sowie des Fernmetastasen- und Mortalitätsrisikos um 47%. Unerwünschte Ereignisse waren meist gut kontrollierbar und von vorübergehender Natur. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, was darauf hinweist, dass die adjuvante Therapie keine signifikant spürbare zusätzliche Belastung für die Lebensqualität der Patienten bedeutete. Hinweise auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustands (gemessen mittels ECOG-PS) unter der Dabrafenib + Trametinib-Therapie ergaben sich ebenfalls nicht.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Bislang mangelte es bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Hochrisiko-Melanom (Stadium III) an einer adjuvanten zielgerichteten Standardtherapie, die das Rezidivrisiko signifikant vermindert und das Gesamtüberleben maßgeblich verlängert ohne zugleich den Gesundheitszustand der Patienten negativ zu beeinträchtigen. Die Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie ist damit die bislang einzige adjuvante zielgerichtete Therapieoption mit kurativem Therapieansatz für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Hochrisiko-Melanom.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie COMBI-AD, in der Wirksamkeit und Sicherheit der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600E/K-Mutation nach vollständiger Resektion evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe Ib, der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ wie folgt (Tabelle 4-2):

Mortalität

In der Nutzenkategorie „Mortalität“ ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib aus der gegenüber Placebo zum Niveau $p = 0,05$ signifikanten relativen Reduktion der Mortalität um 43% (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; $p = 0,0006$). Nach Adjustierung hinsichtlich zentraler prognostischer Einflussfaktoren war eine mit 48% nochmals verbesserte relative Reduktion (HR 0,52; 95%-KI [0,37 – 0,73]; $p < 0,001$) festzustellen. Bei der im Kombinationstherapie-Arm erreichten 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 86% (95%-KI [82 – 89%]) im Vergleich zu 77% im Placebo-Arm (95%-KI [72 – 81%]) war ein erheblicher Effekt der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Therapie nachweisbar.

Unter Dabrafenib + Trametinib wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bislang nicht erreichte erhebliche Verbesserung des Überlebens erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ in der Nutzendimension „Mortalität“ auf Basis einer HR von 0,57 mit einem 95%-KI von 0,42 bis 0,79 ($p = 0,0006$) als **erheblich** einzustufen.

Morbidität

Die adjuvante Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib führte zum Zeitpunkt des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens um 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$). Mit dem durch die EMA angeforderten Datenschnitt vom 30. April 2018 wurde dies nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm bestätigt (HR 0,49; 95%-KI [0,40 – 0,59]). Todesereignisse waren mit nur 3 Fällen im Kombinationstherapie-Arm und einem Fall im Placebo-Arm in Relation zu den insgesamt 410 Rezidivereignissen (geplanter Datenschnitt) bzw. 427 Rezidivereignissen (um

10 Monate „reiferer“ zweiter Datenschnitt) von untergeordneter Bedeutung für den Überlegenheitsnachweis zum rezidivfreien Überleben. Keines der Todesereignisse hatte einen Bezug zur Studienmedikation.

Das Risiko für Fernmetastasen oder ein Todesereignis (sekundärer Endpunkt) wurde durch Dabrafenib + Trametinib nahezu halbiert (Datenschnitt vom 30. Juni 2017: HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$; Datenschnitt vom 30. April 2018: HR 0,53; 95%-KI [0,42 – 0,67]).

Bis zum Zeitpunkt des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 profitierte jeder fünfte Patient im Dabrafenib + Trametinib-Arm davon, dass ein Rezidiv vermieden wurde (Rezidivrate 37,9% vs. 57,4%; Differenz -20%; 95%-KI [-26% – -13%]; $p < 0,0001$).

Die Aufrechterhaltung des Zustands der Rezidivfreiheit ist von herausragender Bedeutung für den Patienten. Eine Nachricht, dass sich die bösartige Erkrankung erneut ausbreitet, ist für den Patienten ein maximal einschneidendes Ereignis. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet ein Versagen des primären Therapieansatzes und wurde bei der Nutzenbewertung einer neoadjuvanten Pertuzumab-Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko seitens des G-BA als patientenrelevant eingestuft (1). Hieraus ist eine Patientenrelevanz auch für die übrigen Endpunkte abzuleiten, mit denen Rezidive erfasst werden (rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivrate). Der weitere Verlauf eines rezidivierten Melanoms ist in der Regel mit schwerwiegenden Symptomen und Folgekomplikationen einer fortschreitenden Tumorerkrankung und einer drastisch verringerten Lebenserwartung verbunden, sofern keine erneute komplette Resektion gelingt.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung des Ausmaßes der beobachteten Effekte auf

- das rezidivfreie Überleben (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$),
- das fernmetastasenfreie Überleben (HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$),
- Rezidivfreiheit (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,57]; $p < 0,001$) und
- die Rezidivrate (Dabrafenib + Trametinib 37,9%; 95%-KI [33,4 – 42,4] vs. Placebo 57,4%; 95%-KI [52,7 – 62,1]; $p < 0,0001$; Differenz -20%; 95%-KI [-26% – -13%])

ergibt sich in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein **erheblicher Zusatznutzen** der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des standardisierten, validierten Fragebogens EQ-5D ergab keine Hinweise, dass die adjuvante Kombinationstherapie im

Vergleich zu Placebo zu klinisch relevanten Einschränkungen der Lebensqualität führte. Die gegenüber den Ausgangswerten festgestellten Veränderungen des VAS-Scores waren zu allen Erhebungszeitpunkten in den Studienarmen vergleichbar. Der Median zur Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten VAS-Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lag im Placebo-Arm bei 41,69 Monaten und wurde im Kombinationstherapie-Arm nicht erreicht.

Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich für die adjuvante Dabrafenib + Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ in der Nutzenkategorie „Lebensqualität“ **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.**

Verträglichkeit

Es zeigten sich unter Dabrafenib + Trametinib mehr unerwünschte Ereignisse als unter Placebo. Der Anteil der Patienten mit einem CTCAE-Grad 3/4-Ereignis lag gemäß Auswertung zu den Preferred Terms (PT) nur im Falle von Fieber (5% versus <1% Placebo), Fatigue (4% versus <1%), Hypertonus (6% versus 2%), Neutropenie (4% vs. 0) und erhöhten Leberwerten (Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase jeweils 4% versus jeweils <1%) mehr als ein Prozent über dem Placebo-Niveau. Eine unerwünschte Wirkung mit tödlichem Verlauf und Bezug zur Studienmedikation wurde nicht beobachtet.

Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren im Dabrafenib + Trametinib-Arm häufiger als im Placebo-Arm (26% versus 3%). Bei der Bewertung dieser Abbrüche ist die besondere adjuvante Therapiesituation zu berücksichtigen, in der die Patienten zwar die unerwünschten Ereignisse spüren, jedoch nicht die beabsichtigte Wirkung, d. h. den potentiell kurativen Therapieeffekt. In der COMBI-AD-Studie kam hinzu, dass zum Studienzeitpunkt noch unbekannt war, ob und wie stark die adjuvante Therapie wirksam ist. Damit fehlte ein wesentliches Element, um bei Auftreten eines relevanten unerwünschten Ereignisses die Fortsetzung der Therapie rechtfertigen zu können. In diesem Zusammenhang ist ein Vergleich mit der COMBI-v-Studie zur Dabrafenib + Trametinib-Therapie bei metastasiertem Melanom und somit ggf. spürbaren Therapieeffekten aufschlussreich: Trotz häufigeren CTCAE-Grad-3/4-Ereignissen (52% COMBI-v; 41% COMBI-AD) war die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit metastasiertem Melanom deutlich geringer als im adjuvanten Therapiesetting (13% COMBI-v; 26% COMBI-AD) (2).

Eine vollständige Erholung wurde bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ähnlich häufig in den beiden Studienarmen erreicht. Auch die absoluten Zahlen zu Patienten, die keine vollständige Erholung erreichten, ergaben keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Die unerwünschten Ereignisse der adjuvanten Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib waren gut kontrollierbar.

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist in der Kategorie „Verträglichkeit“ für die adjuvante Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ **ein höherer Schaden abzuleiten, der jedoch nicht zu einer Herabstufung des des Ausmaßes des Zusatznutzens führt**, was wie folgt zu erklären ist:

- Im Allgemeinen handelt es sich bei den unter Dabrafenib + Trametinib auftretenden unerwünschten Ereignissen um gut therapierbare und reversible Ereignisse (3), was sich in der COMBI-AD-Studie bestätigte (4.3.1.3.1.7). Mit präventiven Maßnahmen lassen sich Inzidenz und Schwere der unerwünschten Ereignisse reduzieren (4-6). Das Verträglichkeitsprofil von Dabrafenib und Trametinib im adjuvanten Setting entspricht den vorteilhaften Erfahrungen zum fortgeschrittenen Melanom (3, 7).
- Die COMBI-AD-Studie wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als die Prüffärzte noch relativ unerfahren im Umgang mit den Nebenwirkungen waren, die unter Dabrafenib und Trametinib auftreten können: Die ersten Patienten wurden im Januar 2013 randomisiert; erst später folgten die ersten Zulassungen zu Dabrafenib (August 2013 (8)) und Trametinib (Juni 2014 (9)). Aufgrund von Verbesserungen beim Umgang mit den beiden Wirkstoffen – u. a. durch mehr Erfahrungen zum Pyrexie-Management (3) – sind im Behandlungsalltag ein besseres Verträglichkeitsprofil und somit weniger Therapieabbrüche erzielbar als in der COMBI-AD-Studie.
- Die Ereignisdauer und der Anteil an Patienten mit vollständiger Erholung waren im Kombinationstherapie-Arm mit den Ergebnissen im Placebo-Arm vergleichbar.
- Die Auswertung des EQ-5D-Fragebogens ergab keine klinisch relevante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigten sich keine Unterschiede zwischen dem Kombinationstherapie-Arm und dem Placebo-Arm hinsichtlich Verschlechterungen des ECOG-Performance-Status. Darüber hinaus ist in der Kategorie „Verträglichkeit“ zu berücksichtigen, dass durch die adjuvante Therapie mit der Vermeidung von Rezidiven auch weniger rezidivbedingte Antitumorthérapien durchgeführt werden müssen.

Indikationsbezogene weitere Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens

Eine Sichtung der publizierten AMNOG-Verfahren ergab (Stand 14. August 2018), dass bislang keine adjuvante onkologische Therapie hinsichtlich ihres Nutzens durch den G-BA bewertet wurde. Ausgenommen sind hier Bewertungen zur neoadjuvanten Therapie, bei der als weitere Zielsetzung auch die präoperativ durch Bildgebung erkennbare Tumormasse reduziert und dadurch das Operationsergebnis verbessert werden soll (z. B. Pertuzumab-Verfahren (1)).

Adjuvante oder neoadjuvante onkologische Therapien unterscheiden sich grundsätzlich von nicht-kurativen onkologischen Therapien. Dementsprechend finden sich in dem von der European Society for Medical Oncology (ESMO) entwickelten validierten Instrument zu soliden Tumoren unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Bewertung des Ausmaßes eines klinischen Nutzens (10):

- Bei einer nicht-kurativen bzw. palliativen Therapie erfolgt die Einstufung des Nutzens im Falle von nachgewiesenen Verbesserungen des Gesamtüberlebens und/oder des progressionsfreien Überlebens zunächst nur in einem ersten Schritt bzw. vorläufig. Eine sich anschließende Adjustierung anhand von Daten zur Verträglichkeit und zur Lebensqualität kann zu einer Höher- oder ggf. Herabstufung beim Grading des Nutzens führen.
- Dagegen ist bei einer kurativen Therapie im Falle von nachgewiesenen Verbesserungen des Gesamtüberlebens und/oder rezidivfreien Überlebens (als „disease free survival“ bezeichnet [DFS]) keine derartige Herabstufung vorgesehen. Nur im Falle einer Nicht-Unterlegenheit im Bereich des Gesamtüberlebens und des DFS sind Behandlungstoxizität sowie die Lebensqualität für die Bewertung des Nutzens heranzuziehen.

Das IQWiG stellt folgendes fest: *„Sowohl Nutzen- als auch Schadenaaspekte können eine unterschiedliche Wichtigkeit für die Betroffenen haben, die sich ggf. durch qualitative Erhebungen oder bereits bei der Beratung durch Betroffene im Zusammenhang mit der Definition patientenrelevanter Endpunkte abzeichnet [...]. In einer solchen Situation kann es sinnvoll sein, eine Hierarchisierung von Endpunkten vorzunehmen. Allgemeine Nutzen- bzw. Schadenaussagen werden sich dann in erster Linie auf Belege bezüglich der höher gewichteten Zielgrößen stützen.“* (11).

In der adjuvanten Therapiesituation ist die Therapiedauer gegenüber der erwarteten Überlebenszeit zum Therapiezeitpunkt vergleichsweise kurz. Folglich ist bei einer adjuvanten onkologischen Therapie eine eigenständige Hierarchisierung der Nutzen- und Schadenaaspekte anzuwenden. Dabei dominieren die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben (bzw. andere Endpunkte zu Rezidiven), um zu einer endpunktübergreifenden Aussage bzgl. des Nutzens einer Intervention zu gelangen. Konkret lassen sich für Patienten, die von einem malignen Melanom im Stadium III betroffenen sind, die Endpunkte wie folgt gewichten:

- Ausschlaggebende Endpunkte für die Einstufung in eine Nutzenkategorie:
 - o Gesamtüberleben und/oder
 - o rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivfreiheit und Rezidivrate
- Endpunkte von geringer Relevanz für die Einstufung in eine Nutzenkategorie, falls ein Überlegenheitsnachweis bei den o. g. ausschlaggebenden Endpunkten vorliegt:
 - o Lebensqualität: Im Gegensatz zu palliativen Behandlungsszenarien ist eine Verbesserung der Lebensqualität während der adjuvanten Therapie nicht zu erwarten, da keine Symptome gelindert werden. Die Vermeidung von Rezidiven führt jedoch dazu, dass rezidivbedingte Einschränkungen der Lebensqualität verhindert werden. Eine durch Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie möglicherweise eingeschränkte Lebensqualität ist in der Regel auf die Therapiedauer beschränkt (hier bis zu 12 Monate) und bereits deshalb gegenüber den o. g. Endpunkten zur Mortalität und Morbidität von untergeordneter Bedeutung. Dagegen kann die Lebensqualität im palliativen Setting am Lebensende eine höhere Bedeutung erlangen als eine kurzzeitige Verlängerung des Gesamtüberlebens (12).
 - o Verträglichkeit: Nebenwirkungen, die eine Dauer von wenigen Tagen bis Monaten haben und dann vollständig behoben sind, sind für den Patienten mit komplett reseziertem malignen Melanom von geringerer Relevanz als identische Nebenwirkungen, die bei einem Patienten mit metastasiertem Melanom in den letzten Monaten seines Lebens auftreten und ein wichtiges Therapieziel, die Linderung der Beschwerden, gefährden.

Fazit

In der Gesamtschau zeigen sich erhebliche positive Effekte der adjuvanten Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib auf Mortalität und Morbidität ohne Hinweise auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse. Die signifikant verbesserte Chance auf ein längeres Überleben und eine langfristige Rezidivfreiheit und die damit verbundene Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen haben einen hohen patientenrelevanten Nutzen. In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits und des zeitlich begrenzten Auftretens der gut behandelbaren und reversiblen Nebenwirkungen andererseits ist eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt.

Besonders zu berücksichtigen sind der kurative Therapieansatz und der lange Beobachtungszeitraum der COMBI-AD-Studie von über drei Jahren, da Rezidive im vorliegenden Anwendungsgebiet am häufigsten in den ersten zwei Jahren nach vollständiger Resektion auftreten. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung bei Mortalität und Morbidität, des Schweregrads der Erkrankung und des kurativen Behandlungsansatzes ist der Zusatznutzen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n.e. HR: 0,57 [0,42 – 0,79], p = 0,0006 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Rezidivfreies Überleben	Median: n.e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,39 – 0,58], p = 1,53*10 ⁻¹⁴ Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben	Median: n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,40 – 0,65], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rezidivfreiheit	Median: n.e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,39 – 0,57], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rezidivrate	37,9% [95%-KI 33,4 – 42,4%] vs. 57,4% [95%-KI 52,7 – 62,1%] Differenz: -0,20 [95%-KI -0,26 – -0,13], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D VAS-Score: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	Median: n.e. vs. 41,7 Monate HR: 1,02 [0,81 – 1,29], p = 0,8921	Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden
EQ-5D VAS-Score: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	Median: n.e. vs. 41,7 Monate HR: 1,02 [0,82 – 1,28], p = 0,8720	Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden
Verträglichkeit[‡]		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)	Patienten mit Ereignis: 41% vs. 14% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 3,44 [2,57 – 4,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,29 [0,22– 0,39]) Wahrscheinlichkeit: hoch	höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 36% vs. 10% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 4,01 [2,87 – 5,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,25 [0,18– 0,35])	höherer Schaden, Ausmaß: gering

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Wahrscheinlichkeit: hoch	
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse[§]	Patienten mit Ereignis: 26% vs. 3% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 9,90 [5,46 – 17,94], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,10 [0,06– 0,18]) Wahrscheinlichkeit: hoch	höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen. † Bestätigt durch den für die EMA durchgeführten Datenschnitt vom 30. April 2018. ‡ Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aller Schweregrade werden nicht als patientenrelevant angesehen und sind deshalb in dieser Tabelle nicht aufgeführt. Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, Visuelle Analogskala</p>		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (adäquat abgebildet durch den Placebo-Arm) bei der adjuvante Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu ermitteln.

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Mortalität* (Gesamtüberleben), *Morbidität* (rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivfreiheit, Rezidivrate), *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit*.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation soll erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion einschließen. Da Studien, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, für die gemäß Zulassung in Frage kommenden Patienten aussagekräftig sein müssen, entspricht die Patientenpopulation der in Deutschland geltenden Zulassungsindikation (8).

Intervention

Die Intervention ist – entsprechend der Zulassung – die adjuvante Therapie mit Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®). Nach den Angaben der Fachinformation soll Dabrafenib in einer Anfangsdosierung von 150 mg zweimal täglich eingesetzt werden (8), die Dosierung von Trametinib beträgt 2 mg einmal täglich (9).

Vergleichsintervention

Als Vergleichstherapie wird nach den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) „beobachtendes Abwarten“ definiert (13), wobei neben einem offenen Studiendesign auch die Verblindung mittels Placebo-Studienmedikation im Vergleichsarm in Betracht kommt. Eine Placebo-Medikation beinhaltet vier Dabrafenib-Placebo-Kapseln pro Tag und eine Trametinib-Placebo-Tablette pro Tag, die jeweils die identischen inaktiven sonstigen Bestandteile sowie Ummantelungen wie die Verum-Medikation haben.

Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Für das vorliegende Dossier werden daher folgende Endpunkte definiert:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Rezidivfreies Überleben (Relapse free survival; RFS) bzw. krankheitsfreies Überleben (Disease free survival; DFS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (Distant metastasis free survival; DMFS)
- Rezidivfreiheit (Freedom from relapse; FFR)
- Rezidivrate (Relapse rate)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- VAS des Fragebogens European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D VAS)

Verträglichkeit und/oder Sicherheit (Tolerability or safety)

- Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse („adverse events of special interest, AESI“)

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

Studientypen

Für die Beantwortung der oben formulierten Fragestellung ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCTs) möglich und praktisch durchführbar. Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen nur RCTs in die Nutzenbewertung einbezogen werden (11). Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar sind oder für die nur fragmentäre Ergebnisse vorliegen (z. B. Kongressabstracts oder -poster), werden aus der Bewertung ausgeschlossen, da bei Fehlen umfassender Informationen Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit der Studie nicht

bewertet werden können. Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen, sowie tierexperimentelle Studien und In-vitro-Untersuchungen bleiben ebenfalls unberücksichtigt.

Eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Nutzenbewertung ist in Tabelle 4-3 dargestellt.

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

Einschlusskriterien		
E1	Patientenpopulation	Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion
E2	Intervention	Adjuvante Therapie mit Dabrafenib (Tafinlar®) in Kombination mit Trametinib (Mekinist®)
E3	Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten oder Placebo
E4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (Overall survival; OS) • Rezidivfreies Überleben (Relapse free survival; RFS) bzw. krankheitsfreies Überleben (Disease free survival; DFS) • Fernmetastasenfreies Überleben (Distant metastasis free survival; DMFS) • Rezidivfreiheit (Freedom from relapse; FFR) • Rezidivrate (Relapse rate) • Lebensqualität (Quality of life) • Verträglichkeit und/oder Sicherheit (Tolerability or safety)
E5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
Ausschlusskriterien		
A1	Neo-adjuvante Intervention vor vollständiger Resektion oder Kombination bzw. sequenzielle Abfolge mit mindestens einer weiteren adjuvanten Antitumorthherapie	
A2	Studien, für die weder eine Volltext-Publikation noch ein Studienbericht oder ein ausführlicher Ergebnisbericht in einem Studienregister verfügbar sind oder für die nur fragmentäre Ergebnisse vorliegen (Kongressabstracts/-poster)	
A3	Review, Übersichtsartikel, Kommentar, Survey, Note, Editorial, Letter, Erratum, News, Case reports	
A4	Tierexperimentelle Studien, In-vitro-Untersuchungen	
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; RCT, Randomized Controlled Trial		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die bibliografische

Literaturrecherche zielte primär darauf ab, alle Publikationen zu Trametinib oder Dabrafenib im Indikationsbereich „Melanom“ zu erfassen. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die vollständigen Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Die Suche wurde dabei so sensitiv wie möglich gehalten. So wurden keinerlei Einschränkungen bezüglich des Zeitpunktes der Veröffentlichung und der Sprache getroffen. Allerdings wurde der Studientyp in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE mit Hilfe des Filters nach Wong et al. auf „randomisierte kontrollierte Studie“ beschränkt (14), um das Verzerrungspotenzial auf Studienebene so weit wie möglich niedrig zu halten. Die Suche wurde am 29. November 2017 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 17. Juli 2018 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](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<https://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: <https://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 Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Recherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. Um die Sensitivität der Suche so hoch wie möglich zu halten, wurden die Schlagwörter auf „melanoma“ sowie „trametinib“ oder „dabrafenib“ bzw. entsprechende Alternativbegriffe beschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien und die vollständigen Rechercheergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Suche wurde am 29. November 2017 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 17. Juli 2018 statt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Liste der Treffer wurde zunächst auf Basis von Titel und Abstract hinsichtlich der prädefinierten Selektionskriterien (Tabelle 4-3) von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Publikationen, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten bzw. mindestens eines der Einschlusskriterien nicht erfüllten, wurden ausgeschlossen. Die Volltexte der potentiell relevanten Studien wurden erneut anhand der prädefinierten Kriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden diskutiert und im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurde vornehmlich der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) sowie verfügbare Volltextpublikationen herangezogen. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 0, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

den Items 2b bis 14 wurden dem Studienprotokoll bzw. den relevanten Publikationen entnommen und sind zusammen mit dem CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulationen innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen dargestellt, da diese in den verschiedenen Armen einer Studie ausgeglichen und das untersuchte Patientenkollektiv repräsentativ für erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion sein sollte. Die Beschreibung umfasst dabei demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Hautfarbe der Patienten sowie krankheitsspezifische Daten. Dazu wurde der physische Zustand der Patienten und ihre Möglichkeit zur Teilnahme am alltäglichen Leben mit Hilfe des ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status) erfasst und das Tumorstadium vor der Operation entsprechend der TNM (Tumor-Node-Metastasis)-Klassifikation, dem Krankheitsstadium nach den Kriterien der AJCC7 (American Joint Committee on Cancer 7th edition; im Rekrutierungszeitraum gültige Version) sowie des Vorliegens einer primären Tumorulzeration und von In-Transit-

Metastasen angegeben. Außerdem wurde zu Studienbeginn der BRAF-V600-Mutationsstatus dokumentiert.

Endpunkte

Als Zielgröße zum Nachweis des Zusatznutzens sollen patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die nach der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Für das vorliegende Dossier werden daher folgende Endpunkte definiert:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Rezidivfreies Überleben (Relapse free survival; RFS) bzw. krankheitsfreies Überleben (Disease free survival; DFS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (Distant metastasis free survival; DMFS)
- Rezidivfreiheit (Freedom from relapse; FFR)
- Rezidivrate (Relapse rate)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- VAS des Fragebogens European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D)

Verträglichkeit und/oder Sicherheit (Tolerability or safety)

- Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse („adverse events of special interest, AESI“)

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 (11). Auch in einem im Jahre 2011 veröffentlichten Rapid Report des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das Gesamtüberleben als herausragendes Therapieziel beschrieben (15).

Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des gemessenen Ereignisses wird das Gesamtüberleben häufig als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie betrachtet.

Rezidivfreies Überleben bzw. krankheitsfreies Überleben

Die Begriffe rezidivfreies Überleben (relapse-free survival, RFS) und krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS) werden im adjuvanten Setting bzw. nach Tumorexzision häufig synonym verwendet (16, 17). Beide Begriffe beschreiben den Zeitraum von der Randomisierung bis zum Rezidiv bzw. dem erneuten Auftreten der Erkrankung oder bis zum Tod durch jedwede Ursache. Zusätzlich können Zweitmalignome gleicher oder auch anderer Tumorentität berücksichtigt werden (18).

Im Gegensatz zur palliativen Behandlungssituation im metastasierten Stadium ist für Patienten in dem zu untersuchenden Indikationsgebiet letztendlich die langfristige Rezidivfreiheit das vorrangige Therapieziel. Ein Rezidiv bedeutet, dass der primäre, kurative Therapieansatz nicht erfolgreich war. Dadurch ist die Chance, dass im Verlauf eine langfristige Rezidivfreiheit und ein Langzeitüberleben erreicht werden kann, deutlich reduziert. So lag die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit operierter Patienten in den AJCC7-Stadien IIIA, IIIB und IIIC ab dem Zeitpunkt des Wiederauftretens des Melanoms bislang lediglich bei 20%, 20% und 11% (19). Diese Ergebnisse liegen im Bereich der 5-Jahres-Überlebensraten, die für Patienten mit Melanom im Stadium IV angegeben wurden (9 – 28%) (17). Durch die in den letzten Jahren entwickelten Therapien für das metastasierte Melanom verbessern sich die Langzeitüberlebensraten jedoch deutlich (20).

Zudem werden bei einem Rezidiv erneute Interventionen in Form von operativen Maßnahmen, Bestrahlung und/oder medikamentösen Therapien notwendig, um ein Fortschreiten der Tumorerkrankung zu verhindern (21). Zusätzlich zur tumorbedingten Morbidität ist daher ab dem Auftreten eines Rezidivs in der Regel mit einer interventionsbedingten Morbidität zu rechnen. Beispielsweise kann eine Lymphknoten-dissektion im kurzfristigen Verlauf zu Wundheilungsstörungen führen. Diese wurden z. B. im Falle von inguinalen Lymphknoten in den ersten 30 Tagen nach dem Eingriff bei 77,4% der Patienten beobachtet, wobei Wundinfektionen mit einer Rate von 54,7% am häufigsten auftraten (22). Als weitere patientenrelevante Folgekomplikation sind Lymphödeme zu nennen (21), die nach kompletten Lymphknotendissektionen bei 30,4% der Patienten nach 12 postoperativen Monaten festgestellt wurden (23). Lymphödeme können zu gravierenden Beschwerden wie z. B. Schmerzen und langwierige Beeinträchtigungen der Extremitätenfunktion führen (24). Als zusätzliche Folge einer Rezidiv-Diagnose sind psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen möglich (25-27).

In den ersten 2 bis 3 Jahren nach vollständiger Resektion eines Melanoms ist das Risiko für ein Rezidiv am höchsten. Die Abnahme des Rezidivrisikos im Verlauf wurde eindrucksvoll durch die placebokontrollierte Phase III-Studie zur adjuvanten Ipilimumab-Therapie bei Melanom im Stadium III bestätigt: Nach einem medianen Follow-up von 2,76 Jahren lagen das 1-Jahres- und das 3-Jahres-RFS in der Placebo-Gruppe bereits bei 56,1% und 34,8% (28). Im weiteren Verlauf verringerte sich das RFS in der Placebo-Gruppe nur noch auf 30,3% nach 5 Jahren bei einem medianen Follow-up von 5,4 Jahren (29). Daher kann sich ein Patient, der die ersten drei Jahre ohne Rezidiv überstanden hat, deutlich sicherer fühlen als z. B. im ersten Jahr nach der kompletten Resektion. Insofern ist eine Verlängerung des zeitlichen Intervalls ohne Rezidiv der Erkrankung von herausragender Bedeutung für einen hohen patientenrelevanten Nutzen. Nicht zuletzt ist für die Betroffenen auch die Wahrnehmung, dass die adjuvante Therapie ihre Chance auf eine langfristige Rezidivfreiheit zusätzlich in einem erheblichen Ausmaß verbessert, ein nicht zu unterschätzender Faktor für die psychische Stabilität.

Die Zeit, die der Patient ohne Rezidiv und mit einer großen Hoffnung auf das Bezwingen seiner lebensbedrohlichen Erkrankung verbringen kann, ist ebenfalls als unmittelbar patientenrelevant zu werten. Tatsächlich gehört das rezidiv- bzw. krankheitsfreie Überleben als Endpunkt bei onkologischen Indikationen für neoadjuvante bzw. adjuvante Therapien zum Standard (30) und ist als ein valides Instrument zur Beurteilung deren klinischen Nutzens allgemein anerkannt (10, 31). Der Gemeinsame Bundesausschuss hat bei der Darstellung der tragenden Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung bei HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko folgendes festgestellt: *„Rezidive sind daher als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant.“* (1).

Fernmetastasenfreies Überleben

Das „fernmetastasenfreie Überleben“ fokussiert auf „Tod“ und „Fernmetastasen“ als die beiden gravierendsten Ereignisse innerhalb des oben beschriebenden Endpunkts rezidivfreies Überleben. Das Auftreten einer Fernmetastase ist im Hinblick auf die Prognose von größerer Bedeutung als ein lokales/regionales Rezidiv: Nach einer multivariaten Analyse geht ein lokales oder regionales Rezidiv mit einem längeren Überleben einher als das systemische bzw. durch Fernmetastasen geprägte Rezidiv (relatives Risiko bei nodalem Lokalrezidiv 0,64; 95%-KI [0,44 – 0,92]; $p < 0,001$) und bei einer Intransit-Metastase 0,42 (95%-KI [0,29 – 0,61]; $p < 0,001$) (19). Die schlechtere Prognose bei Fernmetastasen ist vor allem dadurch

bedingt, dass eine komplette Resektion nur noch bei sehr sorgfältig ausgewählten Patienten möglich ist (32) und das 3-Jahres-Überleben bei einem nicht-resezierbaren Rezidiv eines Melanoms mit initialem Stadium III auf z. B. 18% gegenüber 60% bei einem resezierbaren Rezidiv reduziert war (33). Insofern treffen die im Abschnitt zum rezidivfreien Überleben bzgl. der Patientenrelevanz getroffenen Aussagen in besonders hohem Maße auch auf das fernmetastasenfreie Überleben zu.

Rezidivfreiheit

Beim Endpunkt Rezidivfreiheit bleiben im Gegensatz zum rezidivfreien Überleben die Todesereignisse unberücksichtigt, die nicht in der Folge des Melanoms aufgetreten sind. Derartige Todesereignisse sind jedoch im adjuvanten Therapiesetting eher selten und traten dementsprechend in jedem Studienarm der COMBI-AD-Studie jeweils nur einmal auf. Insofern sind die im Abschnitt zum rezidivfreien Überleben bzgl. der Patientenrelevanz getroffenen Aussagen auf die Rezidivfreiheit übertragbar.

Rezidivrate

Bei der Rezidivrate bleiben die Zeitpunkte der Rezidivereignisse unberücksichtigt. Es werden die bis zum Beobachtungsende eingetretenen Rezidive prozentual erfasst. Dieser Endpunkt liefert eine wichtige ergänzende Information zur Wirksamkeit der adjuvanten Therapie und besitzt aufgrund der wesentlichen Bedeutung eines Rezidivs für die Prognose einer Melanomerkrankung eine hohe Patientenrelevanz (19). Wie bereits oben dargestellt, bedeutet ein Rezidiv bei der adjuvanten Therapie das Versagen des primären Therapieansatzes, mit dem die Chance auf langfristige Rezidivfreiheit verbessert werden soll. Rezidive wurden seitens des G-BA als einer der patientenrelevanten Endpunkte für die Nutzenbewertung der adjuvanten Pertuzumab-Therapie bei HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko herangezogen (1).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist als patientenrelevanter Endpunkt allgemein akzeptiert. Die Wertigkeit in Relation zu anderen patientenrelevanten Endpunkten variiert jedoch u. a. in Abhängigkeit von der Prognose der Erkrankung stark: In einer palliativen Behandlungssituation am Lebensende kann der Erhalt der Lebensqualität eine höhere Bedeutung erlangen als eine kurzzeitige Verlängerung des Gesamtüberlebens. Dagegen hat eine vorübergehende Einschränkung der Lebensqualität bei kurativen Therapien in Anbetracht der angestrebten langfristigen Rezidivfreiheit und langen Lebenserwartung eine vergleichsweise geringe Bedeutung.

Aufgrund der fehlenden Tumorsymptomatik kann die adjuvante Therapie nur indirekt im Zuge der Vermeidung von Rezidiven zu einer Linderung von tumorbedingten Beschwerden und einer damit einhergehenden Verbesserung der Lebensqualität führen. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist jedoch von Bedeutung im Hinblick auf die Beurteilung der klinischen Relevanz von unerwünschten Ereignissen. Sie spiegelt die Auswirkungen derartiger Ereignisse auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und zeigt somit deren Patientenrelevanz auf. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe des generischen EQ-5D-Fragebogens.

Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands enthält (34).

Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, einige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbilden, die mit Hilfe einer von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe vorgenommenen präferenzbasierten Bewertung in einen Lebensqualitätsindex transformiert werden (35).

Die visuelle Analogskala (VAS) erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100 (35). Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelmäßig zur Erfassung von Lebensqualitäts-Parametern in onkologischen Studien eingesetzt (34, 36). Folglich stellt auch das IQWiG fest, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist und die Ergebnisse für die Nutzenbewertung relevant sind (37, 38).

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse reflektieren in Form der therapieassoziierten, unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie. Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse stellen Kriterien zur Differenzierung dar. Die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen dient ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten der Nutzen-Risiko-Bewertung.

Die Patientenrelevanz von unerwünschten Ereignissen ist im adjuvanten Setting grundsätzlich anders zu bewerten als in einer palliativen Behandlungssituation. Dies liegt u. a. an der unterschiedlichen Lebenserwartung: Für einen Patienten mit einem metastasierten Melanom und einer kurzen restlichen Lebenserwartung hat z. B. ein vier Wochen andauerndes schweres

unerwünschtes Ereignis deutlich mehr Gewicht als für einen Patienten, der nach der Resektion eines Melanoms adjuvant therapiert wird und auf eine langfristige Rezidivfreiheit hoffen kann.

Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in der für die Bewertung relevanten Studie erfolgte gemäß internationalen Standards und ist somit validiert. Die Behandlungsdauer unter Dabrafenib + Trametinib war nahezu vergleichbar zum Placebo-Arm (Median: 11,0 vs. 10,0 Monate; Mittelwert: 8,2 bzw. 8,3 vs. 7,7 Monate). Daher wären Vergleiche auch ohne Notwendigkeit von Time-to-Event-Analysen möglich. Um dennoch den geringen Unterschieden in der Behandlungsdauer Rechnung zu tragen, wurden diese ergänzend durchgeführt und berichtet.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden

- unerwünschte Ereignisse
- schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4 bzw. ≥ 3),
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,
- unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten,
- und die gemäß Studienprotokoll vorab definierten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse

betrachtet. Gesamtraten zu unerwünschten Ereignissen werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bei diesen auch Ereignisse abgebildet werden, die nicht patientenrelevant sind.

Bei der Darstellung von Einzelereignissen von besonderem Interesse wurden unter dem Oberbegriff „Skin related toxicities“ bzw. „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ diverse spezifische Nebenwirkungen von Dabrafenib und Trametinib zusammengefasst. Weitere Einzelereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienbericht waren Fieber, Diarrhoe, Erkrankungen der Leber, Überempfindlichkeitsreaktionen, Ödeme, Hyperglykämien, okuläre Ereignisse, Uveitis, Blutungsereignisse, Bluthochdruck, Neutropenie, kardiale Ereignisse, prärenales und intrinsisches Nierenversagen, tiefe Venenthrombose/Lungenembolie, Pankreatitis, kutane Plattenepithelkarzinome einschließlich Keratoakanthome, nicht-kutane Zweitmalignome bzw. rezidivierende Malignome, neue primäre Melanome und Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär 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 verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen.

Auf der Ebene der Einzelstudie COMBI-AD wurden die folgenden Sensitivitäts- und Supportivanalysen durchgeführt:

- Cox-Regressionsanalyse zum primären Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ (RFS, analog zur primären Analyse) und zum sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“: Ein stratifiziertes Cox-Regressions-Modell mit der Therapie als Kovariate, stratifiziert nach Randomisierungsstrata, wurde zur Schätzung der HR des RFS und des Gesamtüberlebens verwendet. Die exakte Methode wurde verwendet, um Situationen zu berücksichtigen, bei denen „Ties“ (gleichzeitige Ereignisse) bei den Ereigniszeiten vorlagen.
- RFS unabhängig vom Start einer neuen Antitumorthherapie und „extended loss to follow up“: Patienten mit Rezidiv oder Tod zu irgendeiner Zeit während der Therapie oder des Follow-ups wurden als Ereignis gewertet unabhängig davon, ob das Ereignis nach einem „extended loss to follow up“ oder nach der Einleitung einer neuen Antitumorthherapie aufgetreten ist.

- RFS-Analyse, bei der neue Melanome nicht als Ereignis betrachtet wurden: Die RFS-Analyse wurde analog zur primären Analyse ausgewertet mit der Ausnahme, dass Rezidive aufgrund neu auftretender Melanome nicht als Ereignis gewertet wurden.
- Cox-Regression mit prognostischen Faktoren als Kovariaten: Ein multivariates Cox-Regressions-Modell mit Stratifizierung gemäß Randomisierung und adjustiert bzgl. der zentralen prognostischen Baseline-Faktoren wurde mit der Therapie und den folgenden Kovariaten als Baseline-Faktoren modelliert: Geschlecht (männlich, weiblich), Stadium des Primärtumors (T1, T2, T3, T4), Tumorulzeration (Ja, Nein), Lymphknotenstaging (N1, N2, N3), In-Transit-Metastase (Ja, Nein) und Melanom-Subtyp (superfiziell ausbreitend, nodulär, andere).
- Analysen unter Verwendung der Stratifizierung gemäß eCRF: Bei dieser Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Effektivitätsanalyse wiederholt unter Verwendung der Strata aus dem elektronischen CRF anstelle der Klassifikation durch das „Interactive Voice Response“ (IVRS)-System. Das aktuelle Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC) wurde basierend auf dem jeweiligen Stadium des Primärtumors (T), der regionalen Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen ermittelt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

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

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

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

- BRAF-V600-Mutationsstatus
- Krankheitsstadium
- Geschlecht
- Alter beim Screening
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geographische Region
- Lymphknotenmetastasenmasse
- Lymphknotenmetastasenmasse und primäre Tumorulzeration

Die folgenden Subgruppen wurden bei der Analyse zu den zentralen Sicherheitsdaten untersucht:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit

Für die Endpunkte „Fernmetastasenfreies Überleben“, „Rezidivfreiheit“, „Rezidivrate“ und „Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität“ waren keine prädefinierten Subgruppenanalysen geplant. Post-hoc-Analysen von nicht präspezifizierten Subgruppen sind aus verschiedenen methodischen Gründen als problematisch anzusehen (39,

40). So können die Ergebnisse von post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese betrachtet und interpretiert werden (11). Generell sind Subgruppenanalysen kritisch zu beurteilen, da die zufällige Verteilung durch die Randomisierung in Subgruppen bei fehlender Stratifizierung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal oftmals nicht mehr gewährleistet ist und die statistische Power aufgrund geringerer Patientenzahlen innerhalb der einzelnen Subgruppen häufig nicht ausreicht, um Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen interferenzstatistisch aufzudecken. Dies gilt insbesondere für die Durchführung von nicht präspezifizierten Subgruppenanalysen, da diese Faktoren bereits bei der Planung einer Studie berücksichtigt werden müssten. Umgekehrt können aufgrund der steigenden Zahl an statistischen Tests zufällig signifikante Ergebnisse entstehen (Problem des multiplen Testens) (40-43). Post-hoc-Analysen von Subgruppen sind daher nicht dazu geeignet, definitive Schlüsse über das Ausmaß des Behandlungseffekts in einer bestimmten Subgruppe zu ziehen, sondern dienen vielmehr der Hypothesengenerierung (39, 41, 44).

Dennoch wurden der formalen Vollständigkeit wegen Post-hoc-Analysen wie folgt durchgeführt:

- Für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, und „Rezidivfreies Überleben“ zum ECOG-Performance-Status
- Für die zentralen Sicherheitsdaten zum BRAF-V600-Mutationsstatus, zum Krankheitsstadium, zur geographischen Region, zur Lymphknotenmetastasenmasse, zur Kombination „Lymphknotenmetastasenmasse und primäre Tumorulzeration“
- Für die Endpunkte „fernmetastasenfreies Überleben“, „Rezidivfreiheit“, „Rezidivrate“ und „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS): erstmaliger bzw. definitiver VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert“ zu identischen Subgruppen wie bei den o. g. Endpunkten

Bei den Subgruppenanalysen wurden jeweils die folgenden Merkmale dargestellt:

- Alter: < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre
- Geschlecht: männlich / weiblich
- BRAF-Mutationsstatus: V600E / V600K
- Krankheitsstadium bei Screening: IIIa / IIIb / IIIc
- Lymphknoten-Metastasenmasse: Mikro-/Makrometastasen
- Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration: Mikro-/Makrometastasen und Ulzeration/keine Ulzeration
- ethnische Zugehörigkeit: weiß / asiatisch

- geographische Regionen:⁷ Europa und Israel / Andere
- ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn: 0 / 1

Alle Subgruppenanalysen wurden bei Vorliegen eines p-Wertes $< 0,05$ im Detail präsentiert. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist jedoch zu beachten, dass diese Auswertungen als Post-hoc-Analysen rein explorativen Charakter aufweisen.

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Mögliche Effektmodifikationen wurden anhand von Interaktionstermen untersucht. Dazu wurden die den Analysen zugrundeliegenden Modelle im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm *Behandlung*Subgruppenvariable* erweitert. Entsprechend den Empfehlungen des IQWiG (11) wurden bei einem p-Wert von $< 0,05$ jeweils die folgenden Subgruppenergebnisse für die beiden Behandlungsgruppen berichtet:

- Für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Rezidivfreies Überleben“, „fernmastasenfreies Überleben“ und „Rezidivfreiheit“:
 - Zahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis
 - mediane Überlebenszeit mit zugehörigem Konfidenzintervall
 - Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert
- Für den Endpunkt „Rezidivrate“:
 - Zahl der Rezidivereignisse
 - Rezidivrate in Prozent mit zugehörigem Konfidenzintervall
 - absolute Differenz zwischen den Behandlungsgruppen mit zugehörigem Konfidenzintervall
 - relatives Risiko mit zugehörigem Konfidenzintervall
 - Odds-Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert
- Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS): erstmaliger bzw. definitiver VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert“ und für die zentralen Sicherheitsdaten:
 - Zahl und Anteil der Patienten mit einem Ereignis
 - mediane Zeit bis zum Ereignis mit zugehörigem Konfidenzintervall
 - Hazard Ratio mit zugehörigem Konfidenzintervall und p-Wert

⁷ Da der Anteil der Patienten in einzelnen Zentren sowie Ländern in der eingeschlossenen Studie zu gering war, um valide Aussagen bezüglich einer möglichen Effektmodifikation treffen zu können, wurde die Kategorisierung nach „Europa/Israel“ und „Andere“ für entsprechende Subgruppenanalysen herangezogen.

- Für die Endpunkte schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten:
 - Darstellung der Einzelereignisse nach Preferred terms mit einer Häufigkeit von $\geq 2\%$ in mindestens einer Subgruppe

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 möglich⁸. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁹, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁰ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹¹, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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 ist¹².

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

⁸ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁰ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹¹ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹² B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulikhemair, 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 untersuchen¹³.

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

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

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BRF115532 (COMBI-AD)	ja	Nein → ja*	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend	Seit Januar 2013 bis 30.6.2017 (primär), zweite Überlebenszeit-Analyse voraussichtlich im Jahre 2024, Studienabschluss 31.12.2030	Adjuvant: Dabrafenib + Trametinib Placebo + Placebo
NCT 02231775 (COMBI-Neo)	nein	nein [†]	Laufend, rekrutiert noch	Seit Oktober 2014, voraussichtlich bis Oktober 2019 (primär) und Oktober 2020	Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib (8 Wochen) → Operation → adjuvant Dabrafenib + Trametinib (44 Wochen) Operation + adjuvante Standardbetreuung
NCT 02858921 (NeoTrio)	nein	nein [‡]	Laufend, rekrutiert noch	Seit November 2017, voraussichtlich bis November 2018 (primär) und November 2019	3 Therapiearme mit jeweils 12 Wochen neoadjuvanter Therapie, dann Operation, dann 40 Wochen adjuvanter Therapie: Arm 1: Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib, dann Pembrolizumab; adjuvant Pembrolizumab Arm 2: Neoadjuvant und adjuvant Dabrafenib + Trametinib + Pembrolizumab Arm 3: Neoadjuvant und adjuvant Pembrolizumab
<p>* Die Novartis Pharma GmbH hat im Jahre 2015 die Rechte an den Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib vom Sponsor der Studie, GlaxoSmithKline, erworben.</p> <p>[†] Investigator Initiated Trial (IIT) mit finanzieller Unterstützung von Novartis bzw. GlaxoSmithKline</p> <p>[‡] Investigator Initiated Trial (IIT) mit finanzieller Unterstützung von Novartis und Merck Sharp & Dohme Corp.</p>					

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

Stand: 17. Juli 2018

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
NCT02231775 (COMBI-Neo)	Das in Abschnitt 4.2.2 definierte Ausschlusskriterium der neoadjuvanten Therapie ist erfüllt (A1).
NCT02858921 (NeoTrio)	Die untersuchte Intervention und die Vergleichstherapie entsprechen nicht den in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien (E2, E3), und es ist das Ausschlusskriterium der neoadjuvanten Therapie erfüllt (A1).

Die Wirksamkeit einer kombinierten Therapie mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib und dem MEK-Inhibitor Trametinib wird in der COMBI-AD-Studie BRF115532 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ verglichen. Die COMBI-AD-Studie erfüllt die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

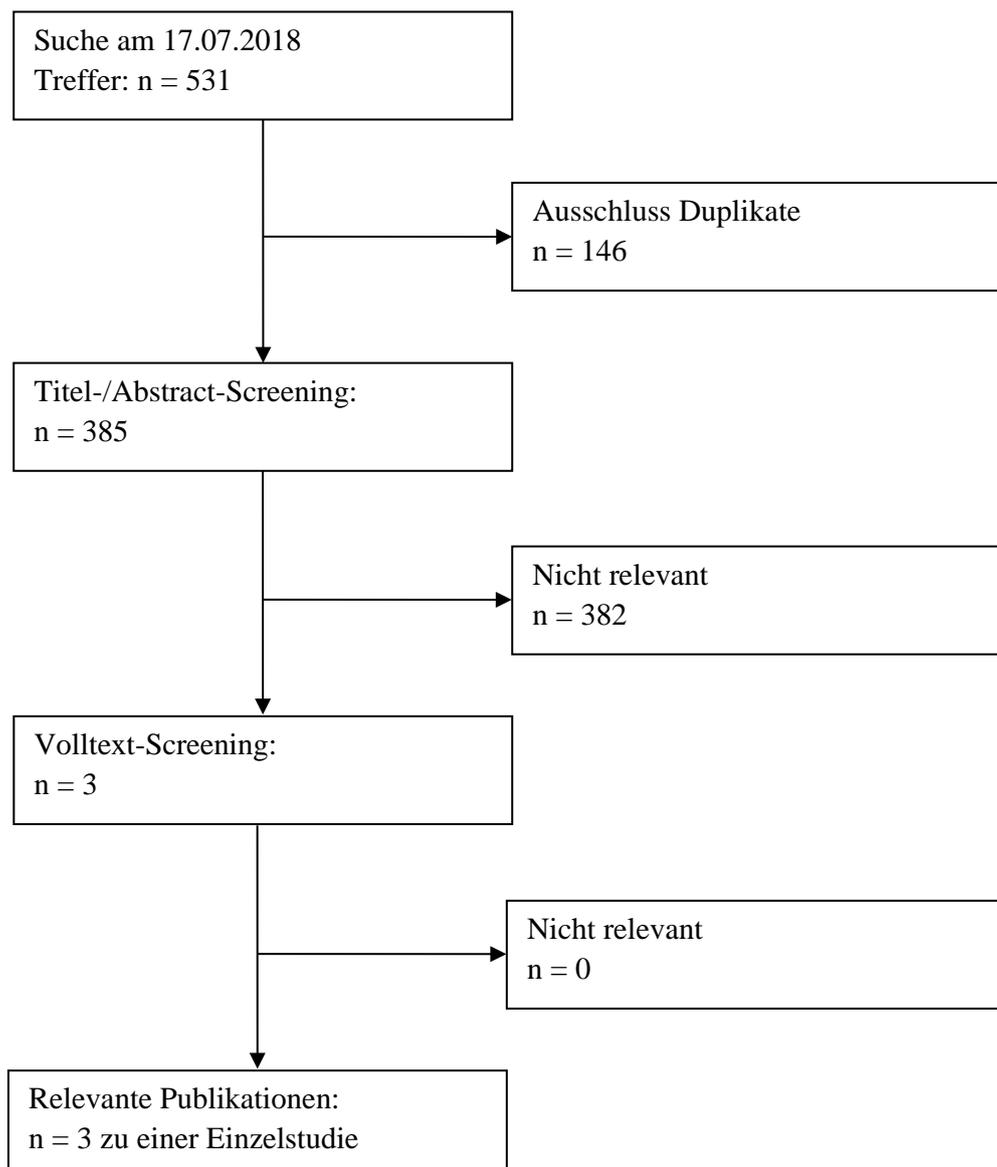


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden folgende Datenbanken durchsucht: MEDLINE, EMBASE sowie das Cochrane Central Register of Controlled Trials. Die Suche wurde am 29. November 2017 durchgeführt. Eine Aktualisierung erfolgte am 17. Juli 2018. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt. Insgesamt wurden 531 Treffer identifiziert (MEDLINE: 69, EMBASE: 325, Cochrane Central Register of Controlled Trials: 137). Nach Ausschluss von Duplikaten blieben noch 385 Treffer übrig. Die Auswahl relevanter Studien aus diesem Pool erfolgte durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien und führte zum Ausschluss von

weiteren 382 Treffern. Die verbleibenden drei Einträge dokumentieren jeweils Ergebnisse der Studie COMBI-AD (eine Originalpublikation und zwei Kongressabstracts), die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-1 dokumentiert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: 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)
BRF115532 (COMBI-AD)	ClinicalTrials.gov: - NCT01682083 (45) PharmNet.Bund: - EudraCT 2012-001266-15 (46) EU-CTR: - EudraCT 2012-001266-15 (47) ICTRP: - EUCTR2012-001266-15 (48) - DRKS00003720 (49) - NCT01682083 (50) - RBR-9xrw6x (51)	ja	ja	Laufend, aber nicht mehr rekrutierend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Abkürzungen: EU-CTR, EU Clinical Trials Register; ICTRP, International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, Klinische Prüfungen PharmNet.Bund und EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie über das ICTRP Search Portal und wurde am 29. November 2017 durchgeführt. Eine Aktualisierung fand am 17. Juli 2018 statt. Die dabei verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt. Die Suche ergab 92 Treffer im Register ClinicalTrials.gov, 17 Treffer im Register Klinische Prüfungen PharmNet.Bund, 25 Treffer im EU-CTR und 94 Treffer aus 179 Einträgen im ICTRP Search Portal. Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien blieb nur die COMBI-AD-Studie übrig, die bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgelistet wurde und der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich im Anhang 4-D. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im ICTRP Search Portal Studien zum Teil mehrfach aufgelistet werden, wobei 4 Treffer zur COMBI-AD-Studie gefunden wurden.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: 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])
COMBI-AD	ja	ja*	nein*	ja (52)	ja (45-51)	ja (53-57)

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

* Die Novartis Pharma GmbH hat im Jahre 2015 die Rechte an den Wirkstoffen Dabrafenib und Trametinib vom Sponsor der Studie, GlaxoSmithKline, erworben.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
COMBI-AD	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie doppelblind placebokontrolliert parallel	Erwachsene Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600E/K-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom	Dabrafenib + Trametinib (N = 438) Placebo (N = 432)	Therapie für 12 Monate oder bis zum Tumorrezidiv, zum Tod, zu einer inakzeptablen Toxizität oder zu einer Rücknahme der Einwilligungserklärung Finale Primäranalyse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben (Datenschnitt 30.06.2017) und zugleich erste Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben nach Erreichen von ca. 410 Ereignissen zum rezidivfreien Überleben (ca. 2,5 Jahre nach der Erstdosis beim letzten Patient)* Geplante zweite Interimsanalyse nach ca. 299 Todesereignissen, wenn keine Signifikanz bzgl. Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Primäranalyse Geplante Nachbeobachtung bis zur finalen Gesamtüberlebens-Analyse nach Tod von ca. 597 randomisierten Patienten (ca. 70% der Patienten)	169 Zentren in 25 Ländern [†] Seit 31.1.2013, letzter Patient mit letzter Dosis am 1.12.2015; noch laufende Studie (zweite Gesamtüberlebens-Interimsanalyse bei Erreichen von ca. 299 Todesereignissen geplant; voraussichtlich im Jahre 2024)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Rezidivfreies Überleben <u>Zentraler sekundärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> Rezidivfreiheit Fernmetastasenfreies Überleben Rezidivrate [‡] Sicherheit Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D

*Gemäß Amendment Nr. 7 zum Studienprotokoll wurde der Datenschnitt auf den 30.06.2017 geändert, da weniger Ereignisse zum rezidivfreien Überleben als geplant aufgetreten waren und die mediane Follow-up-Dauer als adäquat für diese Indikation in Übereinstimmung mit der FDA und EMA angesehen wurde.

†Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Taiwan, Tschechien, Vereinigtes Königreich, USA

‡Die Rezidivrate war kein vorab definierter Endpunkt und wurde dementsprechend post hoc ausgewertet.

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions

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

Studie	Dabrafenib + Trametinib-Arm	Placebo-Arm	Begleitmedikation
COMBI-AD	<p>Dabrafenib 150 mg bid + Trametinib 2 mg qd zur oralen Einnahme</p> <p>Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund Unverträglichkeit erlaubt:</p> <p>1. Dosisreduktionsstufe: Dabrafenib 100 mg bid Trametinib 1,5 mg qd</p> <p>2. Dosisreduktionsstufe: Dabrafenib 75 mg bid Trametinib 1 mg qd</p> <p>Dosisreduktionen unter Dabrafenib 75 mg bid bzw. Trametinib 1 mg qd nicht gestattet</p>	<p>Placebo-Kapseln für Dabrafenib 150 mg bid + Placebo-Tabletten für Trametinib 2 mg qd zur oralen Einnahme</p> <p>Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund Unverträglichkeit erlaubt:</p> <p>1. Dosisreduktionsstufe: Placebo-Kapseln für Dabrafenib 100 mg bid Placebo-Tabletten für Trametinib 1,5 mg qd</p> <p>2. Dosisreduktionsstufe: Placebo-Kapseln für Dabrafenib 75 mg bid Placebo-Tabletten für Trametinib 1 mg qd</p> <p>Dosisreduktionen unter Placebo-Kapseln für Dabrafenib 75 mg bid bzw. Placebo-Tabletten für Trametinib 1 mg qd nicht gestattet</p>	<p>Alle Patienten erhielten supportive Begleittherapien (z. B. Transfusionen von Blut bzw. Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika, Schmerzmittel und andere Begleitmaßnahmen, wenn diese gemäß internationalen Guidelines angemessen waren).</p> <p>Antikoagulanzen wie z. B. Warfarin waren zulässig, wenn die internationale normalisierte Ratio (INR) in Übereinstimmung mit der lokalen Institutspraxis überwacht wurde. Gripeschutzimpfungen wurden den Patienten empfohlen.</p> <p>Der Einsatz folgender Therapieoptionen war in beiden Studienarmen nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - andere Krebstherapien - andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden - antiretrovirale Medikamente - pflanzliche Arzneimittel (z.B. Johanniskraut) - potente Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A und CYP2C8 nur unter speziellen Umständen, wenn die Studienmedikation unterbrochen wurde.
Abkürzungen: bid, bis in die (lat., zweimal täglich); qd, quaque die (lat., einmal täglich)			

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

Charakteristikum*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Alter (in Jahren)		
Mittelwert, \pm SD	50,4 \pm 14,17	50,5 \pm 13,14
Median	50,0	51,0
Spannweite	18 - 89	20 - 85
Alter nach Kategorie, n (%)		
< 65 Jahre	353 (81)	359 (83)
\geq 65 Jahre	85 (19)	73 (17)
Geschlecht, n (%)		
männlich	243 (55)	239 (55)
weiblich	195 (45)	193 (45)
Hautfarbe, n (%)		
Weiß	432 (99)	427 (99)
- Kaukasisch/europäisch	429 (98)	425 (98)
- Arabisch/Nordafrikanisch	3 (< 1)	2 (< 1)
Asiatisch	6 (1)	5 (1)
ECOG-Performance-Status, n (%)		
0	402 (92)	390 (90)
1	33 (8)	41 (9)
unbekannt	0 (0)	1 (<1)
BRAF-Mutationsstatus, n (%)		
V600E	397 (91)	395 (91)
V600K	41 (9)	37 (9)
Krankheitsstadium nach AJCC7-Klassifikation, n (%)[†]		
Stadium IIIA	83 (19)	71 (16)
Stadium IIIB	169 (39)	187 (43)
Stadium IIIC	181 (41)	166 (38)
Unbekannt	5 (1)	8 (2)
Primäre Tumorulzeration, n (%)		
Ja	179 (41)	177 (41)
Nein	253 (58)	249 (58)
Fehlend	6 (1)	6 (1)
In-Transit-Metastasen, n (%)		
Ja	51 (12)	36 (8)
Nein	387 (88)	395 (91)
Fehlend	0 (0)	1 (<1)

Charakteristikum*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
TNM-Staging: Primärtumor, n (%)		
T1a	54 (12)	59 (14)
T1b	20 (5)	24 (6)
T2a	80 (18)	80 (19)
T2b	28 (6)	22 (5)
T3a	73 (17)	54 (13)
T3b	67 (15)	74 (17)
T4a	29 (7)	34 (8)
T4b	77 (18)	72 (17)
TX	6 (1)	8 (2)
Fehlend	4 (<1)	5 (1)
TNM-Staging: regionale Lymphknoten, n (%)		
N1a	82 (19)	95 (22)
N1b	87 (20)	81 (19)
N2a	70 (16)	62 (14)
N2b	71 (16)	80 (19)
N2c	18 (4)	16 (4)
N3	110 (25)	97 (22)
Fehlend	0 (0)	1 (<1)
<p>* Daten zu den Patientencharakteristika fehlen vereinzelt, da sie entweder nicht vorlagen oder fehlerhaft waren. † Patientenzahlen nach AJCC8-Klassifikation (Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo): Stadium IIIA n = 50 vs. 39; Stadium IIIB n = 145 vs. 154; Stadium IIIC n = 217 vs. 214; Stadium IIID n = 22 vs. 17 (58) Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7th edition; AJCC8, American Joint Committee on Cancer 8th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; SD, Standardabweichung</p>		

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

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

Die Phase III-Studie COMBI-AD ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Studie. In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der adjuvanten Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem BRAF-V600E/K-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom untersucht. Insgesamt wurden 870 Patienten im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus zu Studienbeginn (V600E, V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC) randomisiert und so dem Kombinationstherapie-Arm bzw. dem Placebo-Arm zugewiesen (Abbildung 4-2).

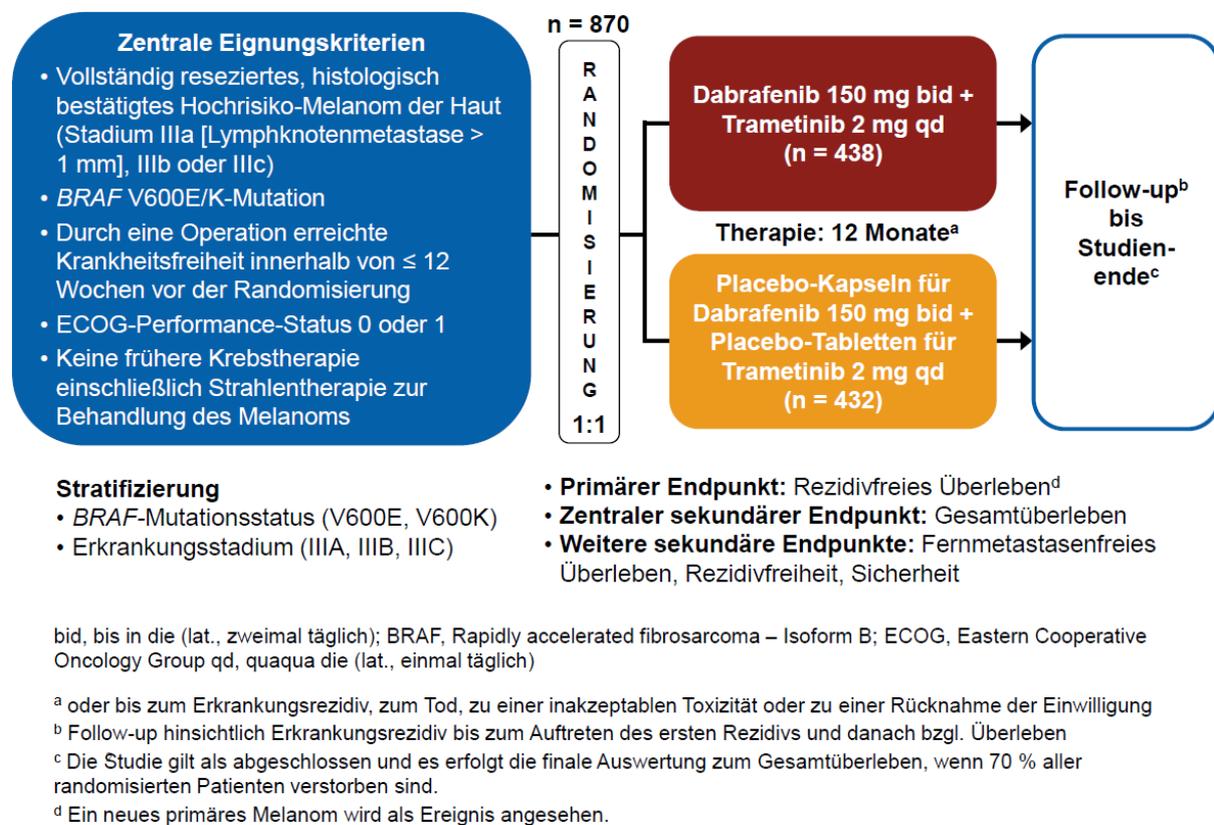


Abbildung 4-2: Design der Zulassungsstudie COMBI-AD

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Dabrafenib in einer Dosierung von 150 mg bid (bis in die; lat., zweimal täglich) sowie Trametinib in einer Dosierung von 2 mg qd (quaqua die; lat., einmal täglich). Zwei Dosisreduktionsstufen oder Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt, eine Dosisreduktion unter 75 mg bid Dabrafenib bzw. 1 mg qd Trametinib war jedoch nicht gestattet. Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war eine Fortsetzung der Behandlung mit dem jeweils anderen Medikament weiterhin möglich. Im Vergleichsarm wurde Placebo analog hierzu eingesetzt. Zusätzlich konnten die Patienten beider Behandlungsarme unterstützende Begleitmedikationen wie z. B. Transfusionen von Blut bzw. Blutprodukten, Antibiotika, Antiemetika, Antidiarrhoika, Schmerzmittel und andere Begleitmaßnahmen, wenn diese gemäß internationalen Guidelines angemessen waren, erhalten (siehe Tabelle 4-9). Es war eine Behandlungsdauer von 12 Monaten vorgesehen. Die Behandlung wurde bei Rezidiv, Tod, inakzeptabler Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung vorzeitig beendet. Die Patienten wurden während und nach der Behandlungsperiode beobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben (relapse-free survival, RFS). Als wichtigster sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (overall survival, OS) definiert. Weitere sekundäre Endpunkte umfassten die Rezidivfreiheit (freedom from relapse, FFR), das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) sowie die Sicherheit. Zusätzlich wurde post-hoc die Rezidivrate ausgewertet. Außerdem wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des validierten Fragebogens zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen EQ-5D erhoben.

Die Screening-Untersuchungen waren innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung abzuschließen. Patienten, die die Studienmedikation ohne Rezidiv regulär oder vorzeitig beendeten, wurden hinsichtlich Rezidiv bis zum Monat 24 alle 3 Monate und danach alle 6 Monate bis zum Studienende, Abbruch oder Tod untersucht.

Die Evaluation bezüglich eines Rezidivs erfolgte bei allen Patienten zu Studienbeginn und danach je nach Untersuchungsmethode wie folgt:

- Körperliche Untersuchungen während der Therapie monatlich sowie während des Follow-ups alle 3 Monate bis zum Monat 24 und alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt.
- Dermatologische Untersuchungen der Haut: Therapiemonate 2, 4, 6, 8, 10, 12 bzw. bis zum Behandlungsabbruch, danach bis zu einem Rezidiv in Abständen von 3 Monaten bis zum Monat 24 sowie alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt.
- CT mit intravenösem und vorzugsweise zusätzlich oralem Kontrastmittel von Thorax, Abdomen und Becken: alle 3 Monate während der Behandlungsperiode sowie während des Follow-ups bis zum Monat 24, danach alle 6 Monate. Unter bestimmten Umständen war ein MRT des Thorax ebenfalls zulässig. Die Methode der Bildgebung musste während der Studie beibehalten werden.
- MRT des Gehirns (CT als Option, wenn MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar): gemäß klinischer Indikation.

Nach Auftreten eines Rezidivs blieben die Patienten für Follow-up-Untersuchungen in der Studie. Diese wurden bis zum Monat 24 alle 3 Monate und danach alle 6 Monate durchgeführt und beinhalteten die Aktualisierung der Antitumor-Therapien und das Ansprechen auf diese Therapien wie auch das Überleben und Informationen zur Lebensqualität. Patienten, die nicht verstorben waren, jedoch nicht weiter hinsichtlich

Erkrankungsrezidiv oder Überleben nachverfolgt wurden, wurden als Studienabbrecher eingestuft.

Der EQ-5D-Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität wurde zu Behandlungsbeginn und danach in Abständen von 3 Monaten bis zum Monat 24 sowie nachfolgend alle 6 Monate ausgefüllt.

Insgesamt wurden 870 Patienten zwischen Januar 2013 und Dezember 2015 auf die beiden Studienarme randomisiert, wobei 438 Patienten Dabrafenib + Trametinib sowie 432 Patienten Placebo zugeteilt wurden (Intention-to-Treat (ITT)-Population). Bis auf drei Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation: 435 Patienten erhielten die Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie und 432 Patienten erhielten Placebo (Sicherheitspopulation). Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-24).

Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen zu Studienbeginn waren gut ausgeglichen (Tabelle 4-10).

Im Dabrafenib + Trametinib-Arm lag der Anteil an Patienten mit In-Transit-Metastasen etwas über dem Anteil im Placebo-Arm (12% vs. 8%). In Bezug auf demographische Charakteristika, Eastern-Cooperative-Oncology-Group (ECOG)-Performance-Status, Krankheitsstadium vor der kompletten Resektion nach Tumor-Node-Metastasis (TNM)-Klassifikation zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 50 bzw. 51 Jahren. Mit 98% bestand die Studienpopulation nahezu ausschließlich aus Patienten kaukasischer/europäischer Abstammung. Eine V600E-Mutation wurde bei 91% der Patienten dokumentiert, 9% der Patienten wiesen die seltenere V600K-Mutation auf. Eine Ulzeration des Primärtumors hatten 41% der Patienten. Jeweils ca. 40% der Patienten hatten ein Erkrankungsstadium IIIB oder IIIC nach 7. Ausgabe der American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Klassifikation.

Ursprünglich sollte die finale Primäranalyse zum RFS auf Basis von 467 RFS-Ereignissen durchgeführt werden. Nach Einschätzung bei der Studienplanung im Jahre 2012 wurde diese Ereigniszahl nach ca. 32 Monaten ab Studienstart und somit noch im Jahre 2015 erwartet (59). Bis zum 31. Januar 2017 lag die Zahl der RFS-Ereignisse jedoch erst bei 400, wobei zwischen August 2016 und Januar 2017 lediglich 2,6 RFS-Ereignisse im Monatsdurchschnitt festgestellt wurden mit zuletzt nur noch zwei RFS-Ereignissen im November 2016 und jeweils einem RFS-Ereignis im Dezember 2016 und Januar 2017 (Abbildung 4-3). In Anbetracht dieser Zahlen stimmte die EMA zu, dass die Primäranalyse zum RFS auf der Basis von weniger Ereignissen als ursprünglich für notwendig erachtet durchgeführt werden

kann (59). Daraufhin wurde mit dem Amendment Nr. 7 vom 31. Mai 2017 der zuvor auf die RFS-Ereigniszahl ausgerichtete Zeitpunkt für den Datenschnitt zur Primäranalyse in einen Follow-up-bezogenen Zeitpunkt geändert (ca. 2,5 Jahre nach der Erstdosis des zuletzt eingeschlossenen Patienten). Hieraus resultierte der Datenschnitt am 30. Juni 2017 nach ca. 410 RFS-Ereignissen, womit eine Power von mehr als 90% zum Aufdecken des ursprünglichen Ziels einer HR von 0,7143 erreicht wird.

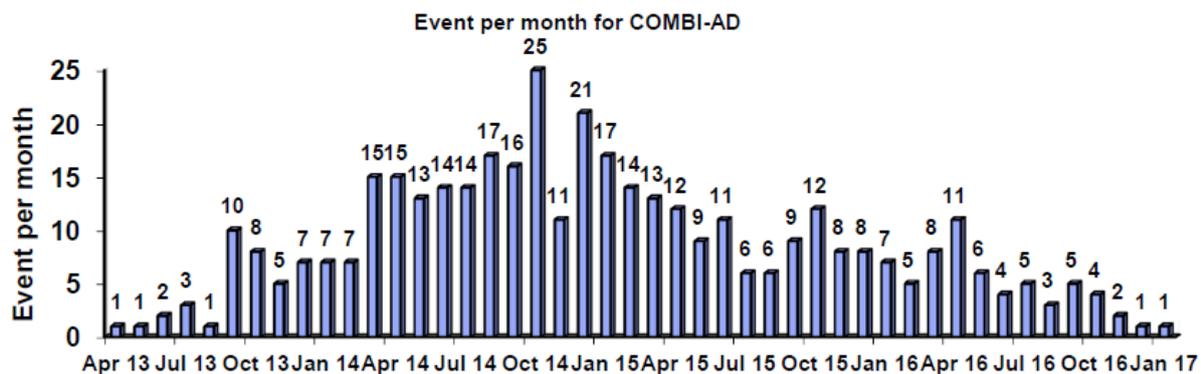


Abbildung 4-3: RFS-Ereignisse pro Monat zwischen April 2013 und Januar 2017 (59)

Da bei der Analyse zum primären Endpunkt ein signifikanter Vorteil für die Dabrafenib + Trametinib-Therapie gezeigt wurde, folgte die erste Interimsanalyse zum Gesamtüberleben (Datenschnitt 30. Juni 2017). Dabei wurde die O'Brien-Fleming-Grenze ($p = 0,000019$) für eine vorzeitige Beendigung der Studie nicht überschritten. Gemäß Protokoll-Amendment Nr.7 ist für diesen Fall eine zweite Interimsanalyse nach ca. 299 Todesereignissen vorgesehen (erwartet für das Jahr 2024). Dies entspricht 50% der Todesereignisse, die ursprünglich für die Gesamtüberlebens-Analyse vorgesehen waren. Die finale Auswertung zum Gesamtüberleben ist zu dem Zeitpunkt geplant, wenn 70% der randomisierten Patienten verstorben sind, d. h. nach ca. 597 Todesereignissen. Diese gegenüber dem ursprünglichen Protokoll geänderte Vorgehensweise wurde mit den Zulassungsbehörden EMA und FDA abgestimmt.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 30. Juni 2017 waren 153 der 870 randomisierten Patienten verstorben (60 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 93 Patienten im Placebo-Arm). Weitere 109 Patienten (47 und 62 Patienten) waren vom Studienausschluss aus anderen Gründen betroffen. Somit befanden sich 331 der 438 randomisierten Patienten (76%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 277 von 432 randomisierten Patienten (64%) im

Placebo-Arm zum Zeitpunkt der Interimsanalyse bzgl. der Ereignisse zum Gesamtüberleben im Follow-up (Abbildung 4-24). Zum Datenschnitt vom 30. Juni 2017 waren im Dabrafenib + Trametinib-Arm 69% (229 von 331) der noch lebenden Patienten mit andauerndem Follow-up rezidivfrei im Vergleich zu 54% (149 von 277) der noch lebenden Patienten im Placebo-Arm.

Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,0 Monate im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 10,0 Monate im Placebo-Arm. Die geplante Therapiedauer bzgl. Dabrafenib bzw. Trametinib erreichten 63% bzw. 64% der Patienten im Kombinationstherapie-Arm. Im Placebo-Arm lag die entsprechende Rate bei 53%. Ursache für den Abbruch der Therapie im Placebo-Arm war in den meisten Fällen ein Rezidiv der Erkrankung, nämlich bei 41% der Patienten im Vergleich zu 5% der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm¹⁴. Unerwünschte Ereignisse waren der häufigste Grund für den Abbruch der Dabrafenib-Studienmedikation (25%) und der Trametinib-Studienmedikation (24%). Im Placebo-Arm lag die Abbruchrate durch unerwünschte Ereignisse bei 3%.

Eine Antitumorthherapie nach einem Rezidiv der Erkrankung wurde bei 141 von 435 Patienten (32%) im Kombinationstherapie-Arm und 203 von 432 Patienten (47%) im Placebo-Arm dokumentiert. Dies ist in Anbetracht der Unterschiede bei den Rezidivraten nachvollziehbar. Als Antitumorthérapien nach einem Rezidiv wurden in beiden Behandlungsarmen am häufigsten systemische Therapien (70% und 72%) gefolgt von einer Operation (43% und 46%) und einer Bestrahlung (36% und 29%) angewandt. Die Therapien wurden im Median nach 7,1 Wochen im Kombinationstherapie-Arm und 7,3 Wochen im Placebo-Arm ab Erkrankungsrezidiv eingeleitet.

Relevanz der COMBI-AD-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung

Die Studie COMBI-AD 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 COMBI-AD-Studie Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600E/K-Mutations-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom untersucht. Darüber hinaus können die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da 98% der Patienten kaukasischer/europäischer

¹⁴ Im Kombinationstherapie-Arm hatten 5 Patienten die Dabrafenib-Therapie bei Fortsetzung der Trametinib-Therapie sowie 5 Patienten die Trametinib-Therapie bei Fortsetzung der Dabrafenib-Therapie beendet.

Abstammung waren und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen 98% der 870 randomisierten Patienten behandelt wurden (Europa und Israel [n = 650], USA und Kanada [n = 96], Australien und Neuseeland [n = 107]), mit jenen in Deutschland vergleichbar sind.

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
COMBI-AD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, ein doppelblindes Studiendesign vorlag und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie COMBI-AD daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-76 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtüberleben	Rezidivfreies Überleben	Fernmetastasenfreies Überleben	Rezidivfreiheit	Rezidivrate*	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)	Verträglichkeit
COMBI-AD	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
*post hoc analysiert Abkürzung: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions							

Im Folgenden sind die Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivfreiheit und Rezidivrate dargestellt. Als weitere Endpunktkategorien wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit untersucht.

Die Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten der COMBI-AD-Studie basiert auf dem klinischen Studienbericht vom 12. Oktober 2017 (52), den Zusatzanalysen (60) und den im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die EMA durchgeführten Analysen (58, 61, 62).

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
COMBI-AD	Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung wurden die Patienten zur weiteren Nachbeobachtung hinsichtlich des Gesamtüberlebens in Abständen von 3 Monaten bis zum Monat 24 und danach alle 6 Monate kontaktiert.
Abkürzungen: OS, overall survival	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip, und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Behandlungsgleichheit war durch die Verblindung gegeben, so dass die weiteren Therapien im Falle eines Rezidivs in beiden Studienarmen nach lokaler Behandlungspraxis durchgeführt wurden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-75 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtüberleben*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Zahl der Patienten, n (%)		
Ereignis	60 (14)	93 (22)
Zensierung, Follow-up beendet	47 (11)	62 (14)
Zensierung, Follow-up andauernd	331 (76)	277 (64)
Hazard Ratio [95%-KI] [†]	0,57 [0,42 – 0,79]	
p-Wert [‡]	0,0006	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate)**		
1. Quartil [95%-KI]	n. e. [48,7 – n. e.]	38,7 [31,5 – n. e.]
Median [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzungen [95%-KI]		
1-Jahres-Überlebensrate	0,97 [0,95 – 0,99]	0,94 [0,92 – 0,96]
2-Jahres-Überlebensrate	0,91 [0,88 – 0,94]	0,83 [0,79 – 0,86]
3-Jahres-Überlebensrate	0,86 [0,82 – 0,89]	0,77 [0,72 – 0,81]
* Datenschnitt vom 30. Juni 2017 für die Primäranalyse		
[†] Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (63), adjustiert nach Erkrankungsstadium und BRAF-V600-Mutationsstatus		
[‡] Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen nach Erkrankungsstadium und BRAF-V600-Mutationsstatus stratifizierten Logrank-Tests		
** Da das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht geschätzt werden konnte, wurde zusätzlich das 1. Quartil für die Überlebenszeit dargestellt. Die Schätzung der angegebenen Quartile erfolgte dabei mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64).		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht		

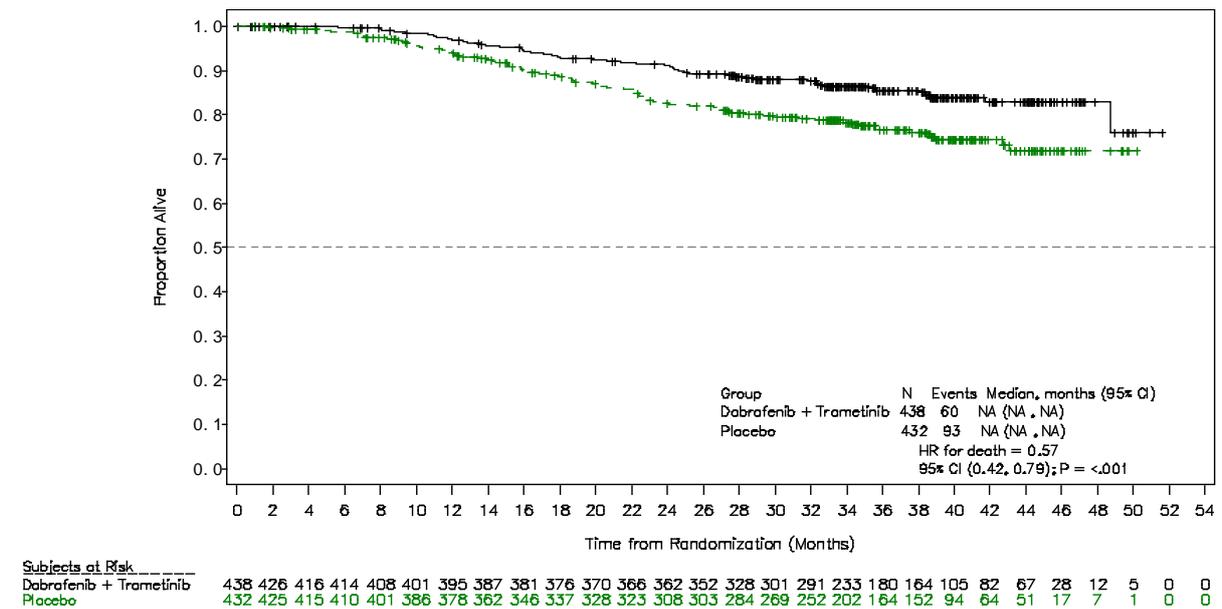


Abbildung 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben in der Studie COMBI-AD unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. unter Placebo für den Datenschnitt vom 30. Juni 2017.

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NA, nicht erreicht.

Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Endpunkt der Studie COMBI-AD (52, 55). Bis zum geplanten Datenschnitt verbesserte sich die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Dabrafenib + Trametinib auf 86% (95%-KI [82 – 89%]) gegenüber 77% im Placebo-Arm (95%-KI [72 – 81%]). Damit konnte die Mortalität unter Dabrafenib + Trametinib um 43% gegenüber Placebo zum Niveau $p = 0,05$ signifikant reduziert werden (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; $p = 0,0006$) (Tabelle 4-15). Die Separierung der Kaplan-Meier-Kurven war ab ca. ½ Jahr nach Randomisierung zu beobachten und blieb im weiteren Studienverlauf bestehen (Abbildung 4-4). Die Robustheit der Ergebnisse wurde auch durch eine Sensitivitätsanalyse bestätigt, in der die Therapie als Kovariate in einem Cox-Regressionsmodell berücksichtigt wurde. Da die O'Brien-Fleming-Grenze von $p = 0,000019$ für eine vorzeitige Beendigung der Studie nicht überschritten wurde, läuft die Studie weiter.

Die Ergebnisse der COMBI-AD-Studie belegen für die adjuvante Dabrafenib + Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ eine deutliche, fast 50%ige Reduktion der Mortalität bei erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600E/K-Mutation nach vollständiger Resektion.

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

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

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

4.3.1.3.1.2 Rezidivfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von „Rezidivfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
COMBI-AD	<p>Das rezidivfreie Überleben (relapse-free survival, RFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur erstmaligen Dokumentation von einem der folgenden vier Ereignisse zum primären Endpunkt: Lokales/regionales Rezidiv, Fernmetastase, zweites primäres Melanom oder Tod jedweder Ursache.</p> <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Evaluation. Bei Patienten, bei denen ein Rezidiv oder ein Todesereignis nach längerem Loss-to-follow-up festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Evaluation, die kein Erkrankungsrezidiv vor dem Loss-to-follow-up zeigte. Ein längeres Loss-to-follow-up lag vor, wenn die Anzahl der fehlenden aufeinanderfolgenden Termine zu den geplanten Wirksamkeits-Untersuchungen (einschließlich nicht-radiologische und radiologische Untersuchungen) bis zu der Untersuchung, die ein Rezidiv oder ein Todesereignis zeigte,</p> <ul style="list-style-type: none"> - drei oder mehr während der Behandlungsperiode, - zwei oder mehr während der Follow-up-Periode mit alle 3 Monate durchzuführenden Untersuchungen bzw. - eins oder mehr während der Follow-up-Periode mit alle 6 Monate durchzuführenden Untersuchungen <p>betrug (Anmerkung: Routinemäßige Laboruntersuchungen und radiologische Untersuchungen zur Überwachung wurden nicht im Protokoll empfohlen und wurden deshalb nicht als Teil der Definition zum „letzten adäquaten Follow-up“ angesehen.).</p> <p>Bei Angaben zur Zensierung wurde unterschieden zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Follow-up andauernd“ für zensierte Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben, ohne neue Anti-Tumortherapie und ohne Studienabbruch geblieben waren, und - „Follow-up beendet“ für die übrigen zensierten Patienten. <p>Die Bewertung der Frage, ob ein Rezidiv vorlag, basierte auf Untersuchungen durch den Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Untersuchungen während der Therapie monatlich sowie während des Follow-ups alle 3 Monate bis zum Monat 24 und alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt. - Dermatologische Untersuchungen der Haut: Therapiemonate 2, 4, 6, 8, 10, 12 bzw. bis zum Behandlungsabbruch, danach bis zu einem Rezidiv alle 3 Monate bis zum Monat 24 sowie alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt. - CT mit intravenösem und vorzugsweise zusätzlich oralem Kontrastmittel von Thorax, Abdomen und Becken bei Baseline und dann alle 3 Monate während der Behandlungsperiode sowie während des Follow-ups bis zum Monat 24, danach alle 6 Monate. Unter bestimmten Umständen war ein MRT des Thorax ebenfalls zulässig. Die Methode der Bildgebung musste während der Studie beibehalten werden. - Baseline-MRT des Gehirns bei allen Patienten. CT nur als Option, wenn MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar war. Nachfolgende Aufnahmen des Gehirns gemäß klinischer Indikation. - Biopsien bei Verdacht auf Rezidiv konnten durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen und um Gewebe für explorative Analysen zu erhalten. <p>Wenn zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Therapieabbruchs (nach weniger als 12 Monaten Therapiedauer) noch kein Rezidiv vorlag, wurde innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis ein Therapieabbruch-Besuch durchgeführt und weitere Follow-up-Untersuchungen bis zum Tod oder dem Studienende entsprechend dem Untersuchungsplan sofern die Einwilligungserklärung nicht widerrufen wurde.</p>
Abkürzungen: CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; RFS, relapse-free survival	

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-75 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

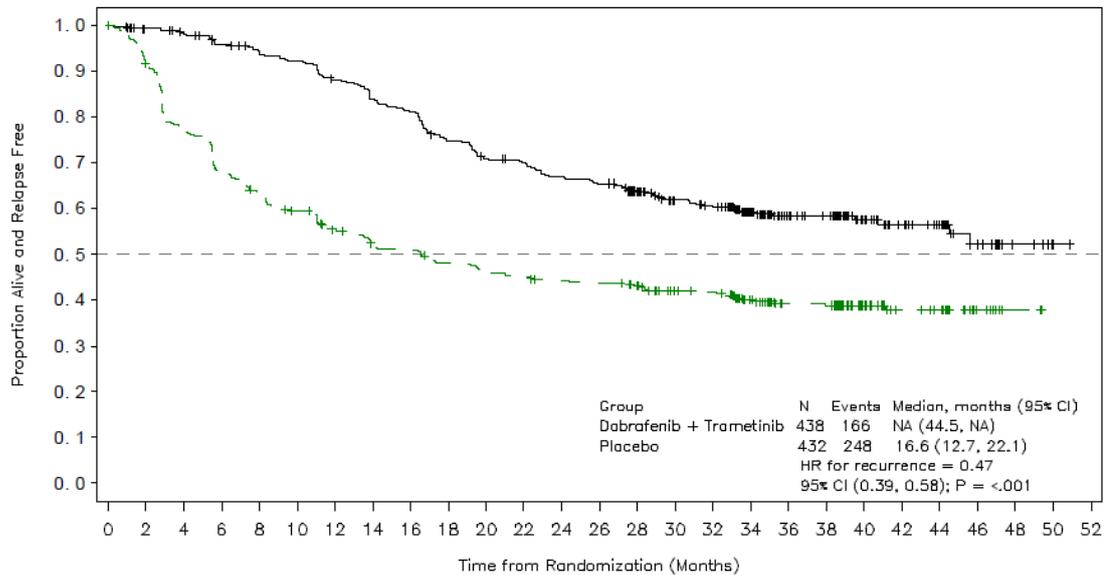
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Rezidivfreies Überleben*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Datenschnitt vom 30. Juni 2017*		
Zahl der Patienten, n (%)		
Rezidiv (Ereignis) [†]	163 (37)	247 (57)
- Lokales/regionales Rezidiv	61 (14)	114 (26)
- Fernmetastasen-Rezidiv	103 (24)	133 (31)
- Zweites primäres Melanom	7 (2)	8 (2)
Tod (Ereignis)	3 (<1)	1 (<1)
Zensierung, Follow-up beendet	43 (10)	35 (8)
Zensierung, Follow-up andauernd	229 (52)	149 (34)
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,47 [0,39 – 0,58]	
p-Wert**	1,53*10 ⁻¹⁴	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate) [§]		
1. Quartil [95%-KI]	17,9 [16,6 – 21,4]	5,3 [3,3 – 5,6]
Median [95%-KI]	n. e. [44,5 – n. e.]	16,6 [12,7 – 22,1]
Kaplan-Meier-Schätzungen [95%-KI]		
1-Jahres-RFS-Rate	0,88 [0,85 – 0,91]	0,56 [0,51 – 0,61]
2-Jahres-RFS-Rate	0,67 [0,63 – 0,72]	0,44 [0,40 – 0,49]
3-Jahres-RFS-Rate	0,58 [0,54 – 0,64]	0,39 [0,35 – 0,44]
Datenschnitt vom 30. April 2018*		
Zahl der Patienten, n (%)		
Rezidiv (Ereignis) [†]	174 (40)	253 (59)
Tod (Ereignis)	3 (<1)	1 (<1)
Zensierung, Follow-up beendet	45 (10)	39 (9)
Zensierung, Follow-up andauernd	216 (49)	139 (32)
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,49 [0,40 – 0,59]	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate) [§]		
1. Quartil [95%-KI]	17,9 [16,6 – 21,4]	5,3 [3,3 – 5,6]
Median [95%-KI]	n. e. [46,9 – n. e.]	16,6 [12,7 – 22,1]
Kaplan-Meier-Schätzungen [95%-KI]		
1-Jahres-RFS-Rate	0,88 [0,85 – 0,91]	0,56 [0,51 – 0,61]
2-Jahres-RFS-Rate	0,67 [0,62 – 0,72]	0,44 [0,40 – 0,49]
3-Jahres-RFS-Rate	0,59 [0,55 – 0,64]	0,40 [0,35 – 0,45]
* nach medianen Follow-ups von 34 bzw. 33 Monaten (Datenschnitt vom 30. Juni 2017 für die Primäranalyse) und 44 bzw. 42 Monaten (Datenschnitt vom 30. April 2018 für die EMA) im Kombinationstherapie-Arm bzw. im Placebo-Arm (61, 62)		
[†] Es wurde nur das zuerst auftretende RFS-Ereignis gezählt. Bei gleichzeitigem Auftreten von verschiedenen Ereignissen an einem Tag wurden diese jedoch jeweils in den entsprechenden Subkategorien gezählt. Dies betraf 7 Patienten in jedem Studienarm mit lokalem/regionalem Rezidiv und Fernmetastase und jeweils einen Patienten pro Studienarm mit Erkrankungsrezidiv und einem zweiten primären Melanom. Dementsprechend sind im Dabrafenib + Trametinib-Arm bei 163 Patienten mit Rezidiv insgesamt 171 Rezidivereignisse aufgeführt und im Placebo-Arm bei 247 Patienten mit Rezidiv insgesamt 255 Rezidivereignisse.		

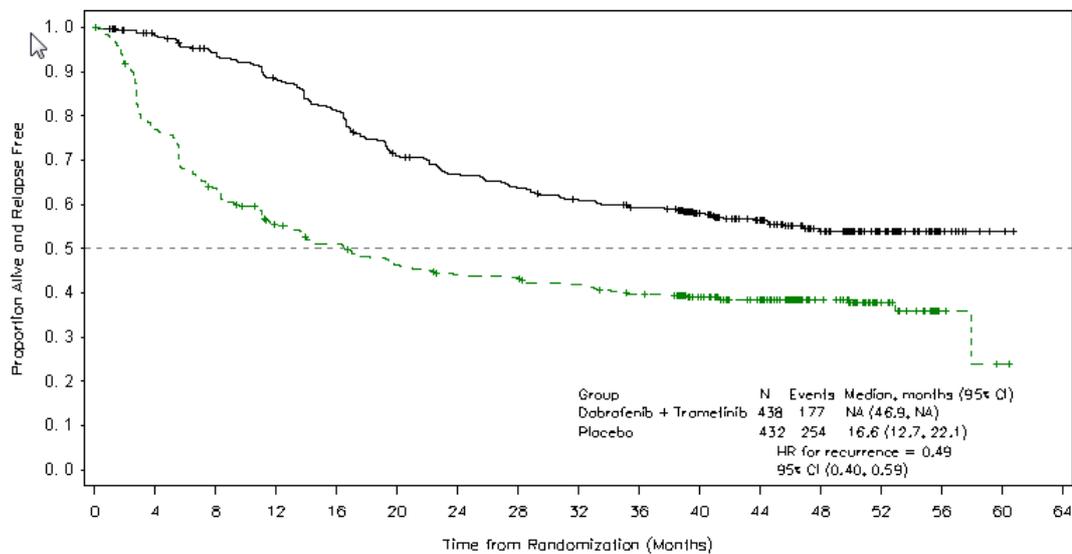
Rezidivfreies Überleben*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
<p>‡ Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (63), adjustiert nach Erkrankungsstadium und BRAF-V600-Mutationsstatus</p> <p>** Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen nach Erkrankungsstadium und BRAF-V600-Mutationsstatus stratifizierten Logrank-Tests</p> <p>§ Da das mediane rezidivfreie Überleben im Kombinationsarm zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht geschätzt werden konnte, wurde zusätzlich das 1. Quartil für die Überlebenszeit dargestellt. Die Schätzung der angegebenen Quartile erfolgte dabei mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64).</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; RFS, rezidivfreies Überleben</p>		

A



Subjects at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52
Dabrafenib + Trametinib	438	413	405	392	382	373	355	336	325	299	282	276	263	257	233	202	194	147	116	110	66	52	42	19	7	2	0
Placebo	432	387	322	280	263	243	219	203	198	185	178	175	168	166	158	141	138	106	87	86	50	33	30	9	3	0	0

B



Subjects at Risk	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	56	60	64
Dabrafenib + Trametinib	438	405	381	354	324	281	262	249	236	227	183	148	92	47	13	2	0
Placebo	432	322	263	219	198	178	168	164	157	147	128	107	63	27	4	1	0

Abbildung 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt am 30. Juni 2017 (A) und 30. April 2018 (B)

Kaplan-Meier-Kurven für das rezidivfreie Überleben in der Studie COMBI-AD unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. unter Placebo nach einem medianen Follow-up von 34 (A) und 44 (B) Monaten im Kombinationstherapie-Arm bzw. 33 (A) und 42 (B) Monaten im Placebo-Arm.

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten, NA, nicht erreicht.

Das rezidivfreie Überleben wurde als primärer Endpunkt der COMBI-AD-Studie untersucht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juni 2017 wurde bei 166 von 438 Patienten (38%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 248 von 432 Patienten (57%) im Placebo-Arm mindestens eines der vorab definierten Ereignisse zum primären Endpunkt (lokales/regionales Rezidiv, Fernmetastase, zweites primäres Melanom oder Tod) beobachtet. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (Tabelle 4-18). Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib um 53% gesenkt werden (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen (nach ca. 3 Monaten) und zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt anhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-5). Der Median des rezidivfreien Überlebens war zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Dabrafenib + Trametinib-Arm noch nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 16,6 Monaten (95%-KI [12,7 – 22,1]). Die Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren war im Dabrafenib + Trametinib-Arm auf 58% (95%-KI [54 – 64%]) gegenüber 39% (95%-KI [35 – 44%]) im Placebo-Arm verbessert.

Die Robustheit der Ergebnisse wurde außerdem in einer Reihe von Sensitivitätsanalysen bestätigt. In einem Cox-Regressionsmodell, bei dem nur die Therapie als Kovariate berücksichtigt wurde, bestätigte sich der Vorteil der Kombinationstherapie.

In beiden Studienarmen traten die Rezidive überwiegend in Form von Fernmetastasen auf (103 Patienten [24%] unter Dabrafenib + Trametinib versus 133 Patienten [31%] im Placebo-Arm). Lokale bzw. regionale Rezidive wurden als Ereignis bei 61 Patienten (14%) im Kombinationstherapie-Arm und 114 Patienten (26%) im Placebo-Arm als zuerst auftretendes RFS-Ereignis dokumentiert. Es gab Patienten, bei denen verschiedene RFS-Ereignisse am gleichen Tag festgestellt wurden, so dass diese jeweils in den verschiedenen Kategorien der Rezidiv-Arten gezählt wurden. In jedem Studienarm wurden bei jeweils 7 Patienten an einem Tag sowohl ein lokales/regionales Rezidiv als auch eine Fernmetastasierung festgestellt. Außerdem wurde eine taggleiche Diagnose hinsichtlich eines Erkrankungsrezidivs und eines zweiten primären Melanoms bei jeweils einem Patienten pro Studienarm dokumentiert.

Insgesamt 272 Patienten (62%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 184 Patienten (43%) im Placebo-Arm wurden hinsichtlich der RFS-Primäranalyse zensiert. Darunter befanden sich 258 Patienten (59%) und 176 Patienten (41%), die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts im ereignisfreien Zustand zensiert wurden. Die Anzahl der Patienten, welche aus anderen Gründen zensiert wurden, war gering: 1 Patient (Kombinationstherapie) bzw. 4 Patienten (Placebo) wegen „Extended Loss-to-Follow-up“, 2 bzw. 0 Patienten wegen des Beginns einer

neuen Antitumorthherapie, 11 bzw. 3 Patienten wegen keiner adäquaten Post-Baseline-Untersuchung, 0 bzw. 1 Patient wegen eines nicht resezierten Melanoms beim Screening.

Die für die EMA durchgeführte Aktualisierung der RFS-Analyse (Datenschnitt: 30. April 2018) bestätigte die o. g. Ergebnisse (Tabelle 4-18, Abbildung 4-5): Das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod wurde unter der Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib um 51% reduziert (HR 0,49; 95%-KI [0,39 – 0,58]). Zu diesem Zeitpunkt hatten sich im Dabrafenib + Trametinib-Arm 174 Rezidive und 3 Todesfälle ereignet im Vergleich zu 253 Rezidiven und einem Todesereignis im Placebo-Arm. Nachdem alle Patienten ein Follow-up von mindestens 40 Monaten erreicht hatten, lag das 3-Jahres-RFS mit 59% (95%-KI [55 – 64%]) in der Dabrafenib + Trametinib-Gruppe deutlich über dem 3-Jahres-RFS von 40% (95%-KI [35 – 45%]) im Placebo-Arm (61, 62).

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

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

4.3.1.3.1.3 Fernmetastasenfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Fernmetastasenfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
COMBI-AD	<p>Das fernmetastasenfreie Überleben (distant metastasis-free survival, DMFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Fernmetastase oder bis zum Todesdatum, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst auftrat. Falls keines dieser Ereignisse auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Evaluation. Wenn zum Zeitpunkt eines lokalen/regionalen Rezidivs z. B. ein CT eine Fernmetastase ergab, wurde dies Ereignis noch beim Endpunkt DMFS gewertet. Dementsprechend konnte die Anzahl der Fernmetastasen beim DMFS-Endpunkt höher sein als beim RFS-Endpunkt, der nur das zuerst auftretende Ereignis erfasste. Nach dem Auftreten eines lokalen/regionalen Rezidivs wurde ein adäquates Follow-up bzgl. DMFS nicht mehr durchgeführt.</p> <p>Bei Patienten, bei denen eine Fernmetastase oder ein Todesereignis nach längerem Loss-to-follow-up festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Evaluation, die kein Erkrankungsrezidiv vor dem Loss-to-follow-up zeigte. Ein längeres Loss-to-follow-up lag vor, wenn die Anzahl der fehlenden aufeinanderfolgenden Termine zu den geplanten Wirksamkeits-Untersuchungen (einschließlich nicht-radiologische und radiologische Untersuchungen) bis zu der Untersuchung, die ein Rezidiv oder ein Todesereignis zeigte,</p> <ul style="list-style-type: none"> - drei oder mehr während der Behandlungsperiode, - zwei oder mehr während der Follow-up-Periode mit alle 3 Monate durchzuführenden Untersuchungen bzw. - eins oder mehr während der Follow-up-Periode mit alle 6 Monate durchzuführenden Untersuchungen <p>betrug (Anmerkung: Routinemäßige Laboruntersuchungen und radiologische Untersuchungen zur Überwachung wurden nicht im Protokoll empfohlen und wurden deshalb nicht als Teil der Definition zum „letzten adäquaten Follow-up“ angesehen.).</p> <p>Bei Angaben zur Zensierung wurde unterschieden zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Follow-up andauernd“ für zensierte Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben, ohne neue Anti-Tumortherapie und ohne Studienabbruch geblieben waren, und - „Follow-up beendet“ für die übrigen zensierten Patienten. <p>Die Bewertung der Frage, ob ein Rezidiv vorlag, basierte auf Untersuchungen durch den Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Untersuchungen während der Therapie monatlich sowie während des Follow-ups alle 3 Monate bis zum Monat 24 und alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt. - Dermatologische Untersuchungen der Haut: Therapiemonate 2, 4, 6, 8, 10, 12 bzw. bis zum Behandlungsabbruch, danach bis zu einem Rezidiv alle 3 Monate bis zum Monat 24 sowie alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt - CT mit intravenösem und vorzugsweise zusätzlich oralem Kontrastmittel von Thorax, Abdomen und Becken bei Baseline und dann alle 3 Monate während der Behandlungsperiode sowie während des Follow-ups bis zum Monat 24, danach alle 6 Monate. Unter bestimmten Umständen war ein MRT des Thorax ebenfalls zulässig. Die Methode der Bildgebung musste während der Studie beibehalten werden. - Baseline-MRT des Gehirns bei allen Patienten. CT nur als Option, wenn MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar war. Nachfolgende Aufnahmen des Gehirns gemäß klinischer Indikation. - Biopsien bei Verdacht auf Rezidiv konnten durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen und um Gewebe für explorative Analysen zu erhalten. <p>Wenn zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Therapieabbruchs (nach weniger als 12 Monaten Therapiedauer) noch kein Rezidiv vorlag, wurde innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis ein Therapieabbruch-Besuch durchgeführt und weitere Follow-up-Untersuchungen bis zum Tod oder dem Studienende entsprechend dem Untersuchungsplan sofern die Einwilligungserklärung nicht widerrufen wurde.</p>

Abkürzungen: CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; DMFS, distant metastasis-free survival

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch*
<p>Abkürzungen: ITT, Intention to treat</p> <p>* Ein „informative censoring“ ist wegen der Zensierung von Patienten mit einem lokalen/regionalen Rezidiv oder einem zweiten primären Melanom bei fehlendem adäquaten Follow-up hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen möglich. Da mehr Patienten im Placebo-Arm von einer Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups betroffen waren (30% vs. 23% im Kombinationstherapie-Arm), wirkt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aber zu Ungunsten der Kombinationstherapie aus, so dass diese eher eine Unterschätzung des Vorteils durch Dabrafenib und Trametinib bewirkt. Dies führt – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (65) – nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1).</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

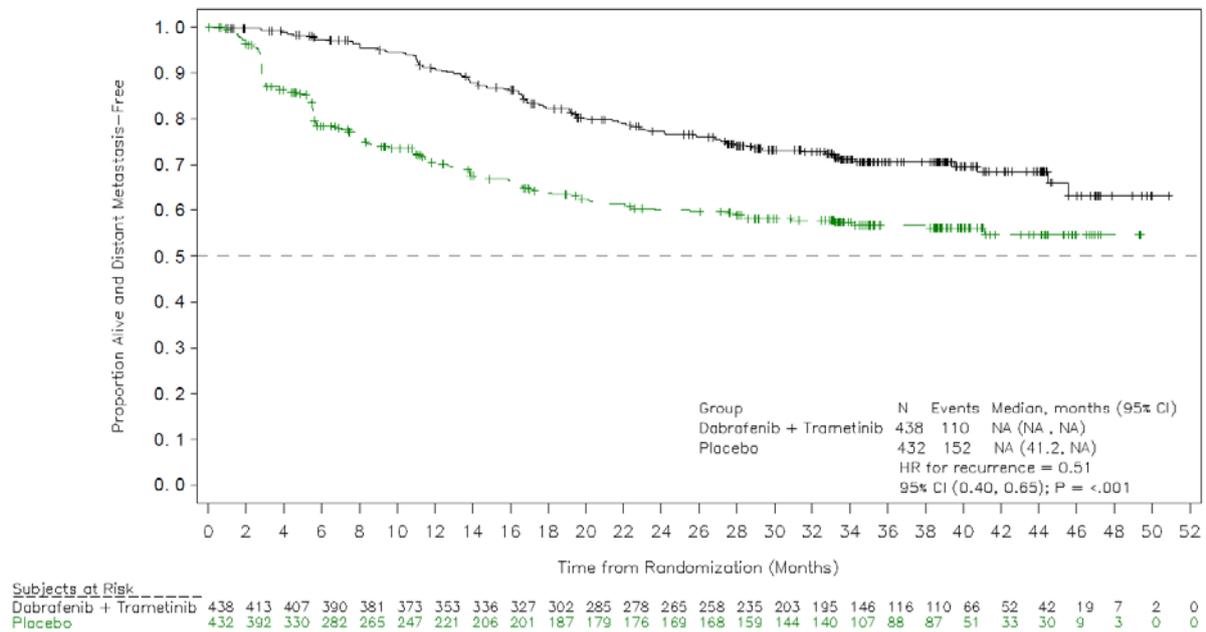
Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip, und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Analyse zum „Fernmetastasenfreien Überleben“ wurde jedoch wahrscheinlich durch eine informative Zensierung („informative censoring“) wegen der Zensierung von Patienten mit einem lokalen/regionalen Rezidiv oder einem zweiten primären Melanom bei fehlendem adäquatem Follow-up bzgl. Fernmetastasen beeinflusst. Eine Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups erfolgte bei 23% der Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 30% der Patienten im Placebo-Arm, während dies beim primären Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ nur auf 10% bzw. 8% der Patienten in den beiden Studienarmen zutraf. Da mehr Patienten im Placebo-Arm von einer Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups betroffen waren, wirkt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aber zu Ungunsten der Kombinationstherapie aus, so dass diese eher eine Unterschätzung des Vorteils durch Dabrafenib + Trametinib bewirkt. Dies führt – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (65) – nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt. Im Gegenteil, nach den Angaben im IQWiG-Methodenpapier kann „eine eindeutige Richtung eines vorhandenen Verzerrungspotenzials eine Erhöhung der Sicherheit begründen“ (11). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-75 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fernmetastasenfreies Überleben	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Datenschnitt vom 30. Juni 2017*		
Zahl der Patienten, n (%)		
Fernmetastase (Ereignis) [†]	106 (24)	150 (35)
Tod (Ereignis) [†]	4 (<1)	2 (<1)
Zensierung, Follow-up beendet	99 (23)	131 (30)
Zensierung, Follow-up andauernd	229 (52)	149 (34)
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,51 [0,40 – 0,65]	
p-Wert	< 0,001	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate) [§]		
1. Quartil [95%-KI]	27,4 [21,9 – 39,5]	8,3 [5,7 – 12,0]
Median [95%-KI]	n. e. [n.e. – n. e.]	n. e. [41,2 – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzungen [95%-KI]		
1-Jahres-DMFS-Rate	0,91 [0,88 – 0,94]	0,70 [0,66 – 0,75]
2-Jahres-DMFS-Rate	0,77 [0,73 – 0,82]	0,60 [0,55 – 0,66]
3-Jahres-DMFS-Rate	0,71 [0,66 – 0,76]	0,57 [0,52 – 0,63]
Datenschnitt vom 30. April 2018*		
Zahl der Patienten, n (%)		
Fernmetastase (Ereignis) [†]	114 (26)	153 (35)
Tod (Ereignis) [†]	4 (<1)	2 (<1)
Zensierung, Follow-up beendet	104 (24)	138 (32)
Zensierung, Follow-up andauernd	216 (49)	139 (32)
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,53 [0,42 – 0,67]	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate) [§]		
1. Quartil [95%-KI]	27,4 [21,9 – 39,5]	8,3 [5,7 – 12,0]
Median [95%-KI]	n. e. [n.e. – n. e.]	n. e. [49,8 – n. e.]
Kaplan-Meier-Schätzungen [95%-KI]		
1-Jahres-DMFS-Rate	0,91 [0,88 – 0,94]	0,70 [0,66 – 0,75]
2-Jahres-DMFS-Rate	0,77 [0,73 – 0,82]	0,60 [0,55 – 0,66]
3-Jahres-DMFS-Rate	0,71 [0,67 – 0,76]	0,57 [0,52 – 0,62]
* nach medianen Follow-ups von 34 bzw. 33 Monaten (Datenschnitt vom 30. Juni 2017 für die Primäranalyse) und 44 bzw. 42 Monaten (Datenschnitt vom 30. April 2018 für die EMA) im Kombinationstherapie-Arm bzw. im Placebo-Arm (61, 62)		
[†] Bei der Analyse zum „Fernmetastasenfreien Überleben“ wurde nur das zuerst auftretende Ereignis gezählt (Fernmetastasen-Rezidiv oder Tod).		
[‡] Schätzung der Hazard Ratio und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (63), adjustiert nach Erkrankungsstadium und BRAF-V600-Mutationsstatus		
[§] Da das mediane fernmetastasenfreie Überleben zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht geschätzt werden konnte, wurde zusätzlich das 1. Quartil für die Überlebenszeit dargestellt. Die Schätzung der angegebenen Quartile erfolgte dabei mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64).		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; DMFS, fernmetastasenfreies Überleben		

A



B

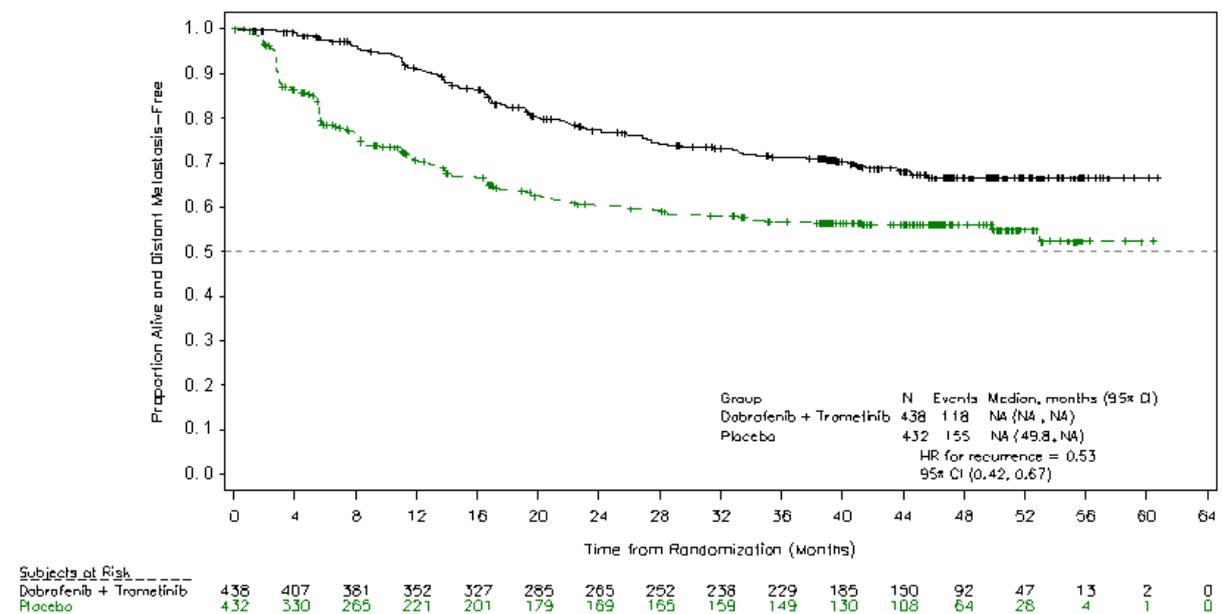


Abbildung 4-6: Ergebnisse für den Endpunkt „Fernmetastasenfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt am 30. Juni 2017 (A) und 30. April 2018 (B)

Kaplan-Meier-Kurven für das fernmetastasenfreie Überleben in der Studie COMBI-AD unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib bzw. unter Placebo nach einem medianen Follow-up von 34 (A) und 44 (B) Monaten im Kombinationstherapie-Arm bzw. 33 (A) und 42 (B) Monaten im Placebo-Arm. HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NA, nicht erreicht.

Das fernmetastasenfreie Überleben wurde als sekundärer Endpunkt der COMBI-AD-Studie untersucht. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Juni 2017 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (Tabelle 4-21). Das Risiko, eine Fernmetastase zu erleiden oder zu versterben, wurde unter der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib um 49% reduziert (HR 0,51 [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$). Der Vorteil für die Kombinationstherapie zeigte sich bereits nach ca. 3 Monaten. Zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt hielt die Separierung der beiden Kaplan-Meier-Kurven an (Abbildung 4-6).

Die Anzahl der Patienten mit Fernmetastasen war beim RFS-Endpunkt geringer als beim DMFS-Endpunkt (103 vs. 106 Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 133 vs. 150 Patienten im Placebo-Arm). Dies kann dadurch erklärt werden, dass beim DMFS-Endpunkt Fernmetastasen gewertet werden konnten, die ≥ 1 Tag nach Diagnose eines lokalen/regionalen Rezidivs festgestellt wurden, während dies beim RFS-Endpunkt nicht möglich war.

Insgesamt 328 Patienten (75%) im Kombinationstherapie-Arm und 280 Patienten (65%) im Placebo-Arm wurden hinsichtlich der DMFS-Analyse zensiert. Überwiegend handelte es sich um Patienten, bei denen der Follow-up im ereignisfreien Zustand noch andauerte, wobei dies 229 Patienten (52%) im Kombinationstherapie-Arm und 149 Patienten (34%) im Placebo-Arm betraf.

Die für die EMA durchgeführte Aktualisierung der DMFS-Analyse (Datenschnitt: 30. April 2018) bestätigte die o. g. Ergebnisse (Tabelle 4-21, Abbildung 4-6), wobei das Risiko für eine Fernmetastase oder den Tod unter der Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib um 47% reduziert wurde (HR 0,53; 95%-KI [0,42 – 0,67]). Zu diesem Zeitpunkt hatten sich im Dabrafenib + Trametinib-Arm 114 Fernmetastasen-Rezidive und 4 Todesfälle ereignet im Vergleich zu 153 Fernmetastasen-Rezidiven und 2 Todesereignissen im Placebo-Arm. Nachdem alle Patienten ein Follow-up von mindestens 40 Monaten erreicht hatten, lag das 3-Jahres-DMFS mit 71% (95%-KI [67 – 76%]) im Dabrafenib + Trametinib-Arm deutlich über dem 3-Jahres-DMFS von 57% (95%-KI [52 – 62%]) im Placebo-Arm (61, 62).

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

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

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

4.3.1.3.1.4 Rezidivfreiheit – 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 4-22: Operationalisierung von „Rezidivfreiheit“

Studie	Operationalisierung
COMBI-AD	<p>Die Rezidivfreiheit (FFR; „freedom from relapse“) war definiert als Intervall zwischen Randomisierung und dem ersten Auftreten eines lokalen/regionalen Rezidivs, einer Fernmetastasierung, eines zweiten primären Melanoms oder eines Todesereignisses wegen eines Melanoms oder einer behandlungsassoziierten Toxizität.</p> <p>Patienten, die wegen eines anderen Tumors als Melanom oder wegen behandlungsassoziiertes Toxizität verstarben wurden zum Todeszeitpunkt zensiert. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Evaluation. Bei Patienten, bei denen ein Rezidiv oder ein Todesereignis wegen eines Melanoms oder einer behandlungsassoziierten Toxizität nach längerem Loss-to-follow-up festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Evaluation, die kein Erkrankungsrezidiv vor dem Loss-to-follow-up zeigte. Ein längeres Loss-to-follow-up lag vor, wenn die Anzahl der fehlenden aufeinanderfolgenden Termine zu den geplanten Wirksamkeits-Untersuchungen (einschließlich nicht-radiologische und radiologische Untersuchungen) bis zu der Untersuchung, die ein Rezidiv oder ein Todesereignis zeigte,</p> <ul style="list-style-type: none"> - drei oder mehr während der Behandlungsperiode, - zwei oder mehr während der Follow-up-Periode mit alle 3 Monate durchzuführenden Untersuchungen bzw. - eins oder mehr während der Follow-up-Periode mit alle 6 Monate durchzuführenden Untersuchungen <p>betrug (Anmerkung: Routinemäßige Laboruntersuchungen und radiologische Untersuchungen zur Überwachung wurden nicht im Protokoll empfohlen und wurden deshalb nicht als Teil der Definition zum „letzten adäquaten Follow-up“ angesehen.).</p> <p>Bei Angaben zur Zensierung wurde unterschieden zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"> - „Follow-up andauernd“ für zensierte Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben, ohne neue Anti-Tumortherapie und ohne Studienabbruch geblieben waren, und - „Follow-up beendet“ für die übrigen zensierten Patienten. <p>Die Bewertung der Frage, ob ein Rezidiv vorlag, basierte auf Untersuchungen durch den Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Untersuchungen während der Therapie monatlich sowie während des Follow-ups alle 3 Monate bis zum Monat 24 und alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt. - Dermatologische Untersuchungen der Haut: Therapiemonate 2, 4, 6, 8, 10, 12 bzw. bis zum Behandlungsabbruch danach bis zu einem Rezidiv alle 3 Monate bis zum Monat 24 sowie alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt. - CT mit intravenösem und vorzugsweise zusätzlich oralem Kontrastmittel von Thorax, Abdomen und Becken bei Baseline und dann alle 3 Monate während der Behandlungsperiode sowie während des Follow-ups bis zum Monat 24, danach alle 6 Monate. Unter bestimmten Umständen war ein MRT des Thorax ebenfalls zulässig. Die Methode der Bildgebung musste während der Studie beibehalten werden. - Baseline-MRT des Gehirns bei allen Patienten. CT nur als Option, wenn MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar war. Nachfolgende Aufnahmen des Gehirns gemäß klinischer Indikation. - Biopsien bei Verdacht auf Rezidiv konnten durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen und um Gewebe für explorative Analysen zu erhalten. <p>Wenn zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Therapieabbruchs (nach weniger als 12 Monaten Therapiedauer) noch kein Rezidiv vorlag, wurde innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis ein Therapieabbruch-Besuch durchgeführt und weitere Follow-up-Untersuchungen bis zum Tod oder dem Studienende entsprechend dem Untersuchungsplan sofern die Einwilligungserklärung nicht widerrufen wurde.</p>
Abkürzungen: CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie; FFR, Freedom from relapse	

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT, Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-75 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Rezidivfreiheit*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Zahl der Patienten, n (%)		
Rezidiv (Ereignis) [†]	163 (37)	247 (57)
Tod (Ereignis) [†]	2 (<1)	0
Zensurierung, Follow-up beendet	44 (10)	36 (8)
Zensurierung, Follow-up andauernd	229 (52)	149 (34)
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,47 [0,39 – 0,57]	
p-Wert**	< 0,001	
Schätzer für Überlebenszeit (Monate) [§]		
1. Quartil [95%-KI]	17,9 [16,6 – 21,7]	5,3 [3,3 – 5,6]
Median [95%-KI]	n. e. [44,5 – n. e.]	16,6 [12,7 – 22,3]
<p>* Datenschnitt vom 30. Juni 2017 für die Primäranalyse</p> <p>[†] Bei der Analyse zur Rezidivfreiheit wurde nur das zuerst auftretende Ereignis gezählt (lokales/regionales Rezidiv, Fernmetastasen-Rezidiv, zweites primäres Melanom, Tod).</p> <p>[‡] Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls nach der Methode von Pike (63), adjustiert nach Erkrankungsstadium und BRAF-V600-Mutationsstatus</p> <p>** Berechnung des p-Werts mit Hilfe eines zweiseitigen nach Erkrankungsstadium und BRAF-V600-Mutationsstatus stratifizierten Logrank-Tests</p> <p>[§] Da die mediane Rezidivfreiheit im Kombinationsarm zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts noch nicht geschätzt werden konnte, wurde zusätzlich das 1. Quartil für die Überlebenszeit dargestellt. Die Schätzung der angegebenen Quartile erfolgte dabei mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64).</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>		

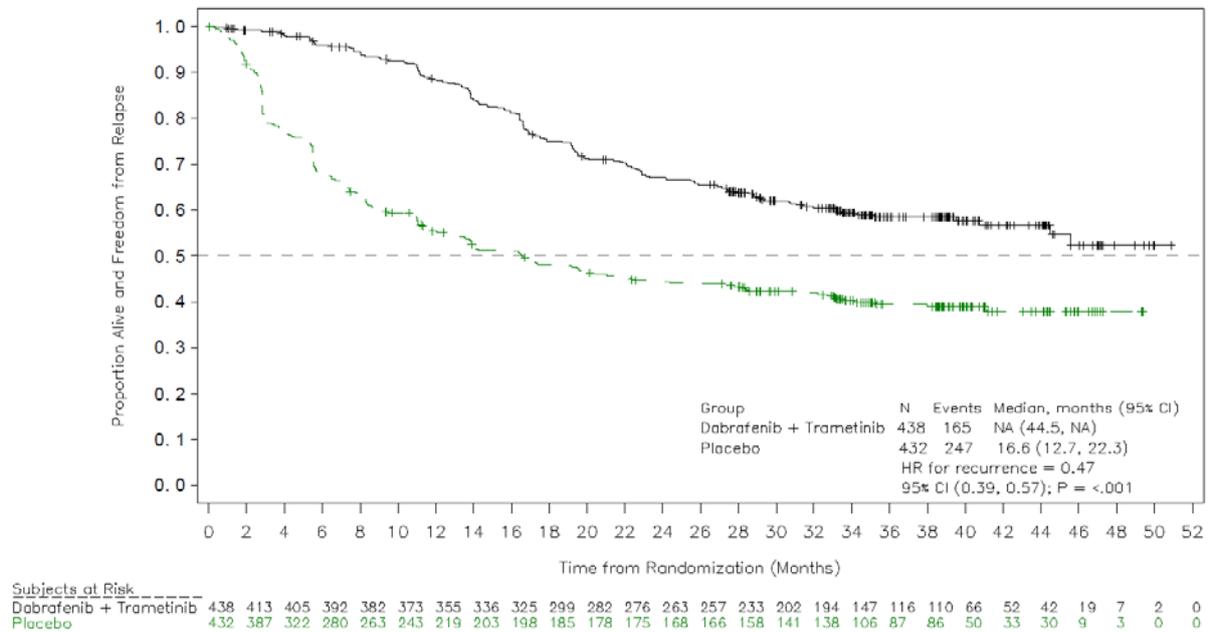


Abbildung 4-7: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kaplan-Meier-Kurven für die Rezidivfreiheit in der Studie COMBI-AD unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib bzw. unter Placebo (Datenschnitt vom 30. Juni 2017 für die Primäranalyse).

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NA, nicht erreicht.

Die Rezidivfreiheit wurde als sekundärer Endpunkt der COMBI-AD-Studie untersucht. Beim Datenschnitt im Juni 2017 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (Tabelle 4-24). Der Median für die Rezidivfreiheit wurde im Kombinationstherapie-Arm noch nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 16,6 Monaten (95%-KI [12,7 – 22,3]). Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, konnte unter der Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib um 53% gesenkt werden (HR 0,47 [0,39 – 0,57]; $p < 0,001$) (Abbildung 4-7). Die Ergebnisse zur Rezidivfreiheit sind ähnlich wie beim rezidivfreien Überleben, da beide Analysen eine ähnliche Anzahl an Rezidiven und Todesfällen als Ereignis erfassten. Lediglich jeweils ein Todesereignis in jedem Studien-Arm wurde als RFS-Ereignis und nicht als FFR-Ereignis gezählt, da der Tod nicht durch das Melanom verursacht worden war.

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

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

4.3.1.3.1.5 Rezidivrate – 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 4-25: Operationalisierung von „Rezidivrate“

Studie	Operationalisierung
COMBI-AD	<p>Die Rezidivrate war definiert als Anteil der Patienten mit einem lokalen/regionalen Rezidiv, einer Fernmetastasierung, einem zweiten primären Melanom oder einem Todesereignis in Relation zur ITT-Population.</p> <p>Die Bewertung der Frage, ob eines der genannten Ereignisse zur Ermittlung der Rezidivrate vorlag, basierte auf Untersuchungen durch den Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Untersuchungen während der Therapie monatlich sowie während des Follow-ups alle 3 Monate bis zum Monat 24 und alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt - Dermatologische Untersuchungen der Haut: Therapiemonate 2, 4, 6, 8, 10, 12 bzw. bis zum Behandlungsabbruch danach bis zu einem Rezidiv alle 3 Monate bis zum Monat 24 sowie alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt - CT mit intravenösem und vorzugsweise zusätzlich oralem Kontrastmittel von Thorax, Abdomen und Becken bei Baseline und dann alle 3 Monate während der Behandlungsperiode sowie während des Follow-ups bis zum Monat 24, danach alle 6 Monate. Unter bestimmten Umständen war ein MRT des Thorax ebenfalls zulässig. Die Methode der Bildgebung musste während der Studie beibehalten werden. - Baseline-MRT des Gehirns bei allen Patienten. CT nur als Option, wenn MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar war. Nachfolgende Aufnahmen des Gehirns gemäß klinischer Indikation. - Biopsien bei Verdacht auf Rezidiv konnten durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen und um Gewebe für explorative Analysen zu erhalten. <p>Wenn zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Therapieabbruchs (nach weniger als 12 Monaten Therapiedauer) noch kein Rezidiv vorlag, wurde innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis ein Therapieabbruch-Besuch durchgeführt und weitere Follow-up-Untersuchungen bis zum Tod oder dem Studienende entsprechend dem Untersuchungsplan sofern die Einwilligungserklärung nicht widerrufen wurde.</p>
Abkürzungen: CT, Computertomographie; MRT, Magnetresonanztomographie	

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Rezidivrate“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-75 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivrate“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Rezidivrate*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Rezidiv, n (% [95%-KI])	166 (37,9 [33,4 – 42,4])	248 (57,4 [52,7 – 62,1])
Differenz [95%-KI]	-20% [-26% – -13%]	
p-Wert†	< 0,0001	
Relatives Risiko [95%-KI]	0,66 [0,57 – 0,76]	
Odds ratio [95%-KI]	0,44 [0,33 – 0,58]	
* Datenschnitt vom 30. Juni 2017 für die Primäranalyse		
† Berechnung des p-Werts mit Hilfe des Cochran-Mantel Haenszel Chi-Quadrat-Tests (einseitig; Signifikanzniveau 2,5%) mit Stratifizierung entsprechend der Randomisierung		
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall		

Die Rezidivrate wurde im Rahmen einer post hoc durchgeführten Analyse ermittelt. Beim Datenschnitt im Juni 2017 zeigte sich ein signifikanter Vorteil für die Kombinationstherapie (Tabelle 4-27) (60). Die Differenz zwischen den beiden Rezidivraten lag bei -20% (95%-KI [-26 – -0,13]; $p < 0,0001$), so dass bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts ein Rezidiv pro fünf mit Dabrafenib + Trametinib behandelten Patienten vermieden wurde („Number needed to treat“, NNT = 5). Das relative Risiko lag bei 0,66 (95% KI [0,57 – 0,76]) und die Odds Ratio bei 0,44 (95% KI [0,33 – 0,58]).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
COMBI-AD	<p>Die „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurde mittels EQ-5D-Fragebogen erhoben. Der EQ-5D ist ein indikationsübergreifendes Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit/Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands enthält (34).</p> <p>Der EQ-5D-Fragebogen wurde zu Behandlungsbeginn und danach in Abständen von 3 Monaten bis zum Monat 24 sowie nachfolgend alle 6 Monate ausgefüllt.</p> <p>Die VAS des EQ-5D reicht von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Die Operationalisierung zur EQ-5D VAS erfolgte über die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität gemessen mittels VAS. Diese war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung (entspricht einem VAS-Abfall um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert). Eine definitive Verschlechterung lag vor, wenn der VAS-Abfall um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert durchgängig im weiteren Studienverlauf bestehen blieb. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zu dem Zeitpunkt, an dem der Patient zuletzt den VAS-Teil des EQ-5D-Fragebogens ausgefüllt hatte.</p> <p>Zusammenfassende statistische Auswertungen erfolgten hinsichtlich der Veränderungen der mittleren VAS-Werte zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten gegenüber den Ausgangswerten anhand von Kovarianzanalysen (ANCOVA) mit Messwiederholungen unter Verwendung des Baseline-Scores als Kovariate. Die Differenzen zwischen den Armen wurden zusammen mit 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten dargestellt.</p>
Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; VAS, Visuelle Analogskala	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	nein*	hoch
<p>* Die Beobachtungszeiten zum EQ-5D VAS ab Randomisierung lagen im Kombinationstherapie-Arm bei durchschnittlich 28,0 Monaten (Standardabweichung 13,45; Median: 32,7 Monate [1. Quartil 17,4; 3. Quartil 38,7]) und im Placebo-Arm bei durchschnittlich 24,8 Monaten (Standardabweichung 14,90; Median 28,3 Monate [1. Quartil 11,0; 3. Quartil 38,5]). Zugleich lag ein signifikanter Unterschied bzgl. des RFS vor. Im Kombinationstherapie-Arm war der Median zum RFS nach 34 Monaten nicht erreicht im Vergleich zu 16,6 Monaten im Placebo-Arm. Da die Lebensqualität durch ein Rezidiv beeinträchtigt werden kann, ist bei dem vermehrten rezidivbedingten Ausscheiden die Analyse zum Nachteil des Kombinationstherapie-Arms verzerrt.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip. Die Patienten waren hinsichtlich der Studienmedikation verblindet, so dass eine Verzerrung durch Kenntnis der Therapie nicht vorlag. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten lag die Anzahl der Patienten mit kompletierter Erhebung in Relation zur Anzahl der jeweils verfügbaren Patienten in der Regel jeweils deutlich über 80%. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ als „hoch“ eingestuft, da unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zur Lebensqualität in den Studienarmen vorlagen. Beispielsweise standen für die Auswertung zum Zeitpunkt „Monat 12“ bzgl. VAS 335 versus 235 auswertbare EQ-5D-Fragebögen im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zur Verfügung (Tabelle 4-30). Die hierzu entstandene Differenz von 100 Patienten war vor allem auf Patienten mit Rezidiv zurückzuführen: Die Anzahl der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv erlitten hatten und den Fragebogen nicht ausfüllten, war im Kombinationstherapie-Arm um 75 geringer als im Placebo-Arm (20 von 33 Patienten mit Rezidiv versus 95 von 111 Patienten mit Rezidiv). Da die Lebensqualität durch ein Rezidiv negativ beeinträchtigt werden kann, ist die Analyse zum potentiellen Nachteil des Kombinationstherapie-Arms verzerrt. Siehe auch Tabelle 4-75 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Mittelwerte zum VAS-Score zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EQ-5D VAS				
Erhebungszeitpunkt	Patienten mit auswertbarer VAS des EQ-5D-Fragebogens (n)		VAS-Score: Mittelwert (SD)	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Baseline	425	420	79,0 (21,88)	80,4 (19,07)
Monat 3	379	362	77,5 (20,33)	79,6 (20,03)
Monat 6	360	299	78,1 (19,90)	78,6 (22,09)
Monat 9	343	253	79,2 (18,97)	79,0 (23,37)
Monat 12	335	235	79,9 (19,12)	80,8 (22,61)
Monat 15	313	207	81,8 (18,24)	83,4 (18,84)
Monat 18	301	198	82,4 (17,58)	83,7 (18,47)
Monat 21	272	175	83,3 (16,62)	84,0 (17,39)
Monat 24	254	172	84,0 (15,43)	85,3 (16,85)
Monat 30	233	165	84,3 (17,23)	84,8 (17,28)
Monat 36	186	132	84,4 (14,72)	86,4 (12,86)
Monat 42	104	84	83,4 (16,41)	84,9 (19,24)
Monat 48	43	31	87,1 (12,82)	85,8 (12,35)
Monat 54	7	3	92,7 (9,86)	87,7 (17,04)
			VAS-Score: Mittlere Veränderung versus Baseline (SD)	
Monat 3	369	354	-2,1 (21,68)	-0,5 (16,85)
Monat 6	351	294	-0,9 (23,29)	-1,1 (17,54)
Monat 9	335	250	0,0 (21,66)	-1,1 (20,43)
Monat 12	325	232	0,6 (23,49)	-0,1 (19,95)
Monat 15	303	205	2,5 (23,31)	2,9 (19,07)
Monat 18	291	195	3,6 (21,47)	2,9 (18,05)
Monat 21	265	174	4,2 (23,61)	2,7 (19,72)
Monat 24	247	170	4,8 (22,67)	3,6 (21,80)
Monat 30	228	163	4,8 (23,00)	3,7 (21,39)
Monat 36	185	130	5,6 (22,44)	5,1 (18,06)
Monat 42	104	83	4,6 (25,94)	6,6 (20,10)
Monat 48	43	30	8,8 (27,71)	7,6 (19,53)
Monat 54	7	3	24,7 (34,95)	2,7 (5,03)

Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; SD, Standardabweichung; VAS, Visuelle Analogskala

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Veränderung VAS-Score gegenüber dem Ausgangswert

EQ-5D VAS-Score: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Zeitpunkt: Monat 3		
Patienten mit VAS-Score (n)	379	362
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	369	354
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	-2,20 (0,881)	-0,33 (0,901)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-1,86 [-4,34 – 0,61]; p = 0,140	
Zeitpunkt: Monat 6		
Patienten mit VAS-Score (n)	360	299
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	351	294
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	-1,27 (0,941)	-0,90 (1,019)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-0,37 [-3,09 – 2,35]; p = 0,789	
Zeitpunkt: Monat 9		
Patienten mit VAS-Score (n)	343	253
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	335	250
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	-0,41 (0,961)	-0,41 (1,092)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-0,00 [-2,86 – 2,85]; p = 0,999	
Zeitpunkt: Monat 12		
Patienten mit VAS-Score (n)	335	235
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	325	232
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	0,14 (1,016)	-0,02 (1,178)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	0,16 [-2,89 – 3,22]; p = 0,918	
Zeitpunkt: Monat 15		
Patienten mit VAS-Score (n)	313	207
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	303	205
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	2,17 (0,930)	3,26 (1,111)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-1,09 [-3,93 – 1,76]; p = 0,454	
Zeitpunkt: Monat 18		
Patienten mit VAS-Score (n)	301	198
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	291	195
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	2,36 (0,887)	2,81 (1,069)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-0,45 [-3,17 – 2,28]; p = 0,748	

Zeitpunkt: Monat 21		
Patienten mit VAS-Score (n)	272	175
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	265	174
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	3,23 (0,933)	2,65 (1,142)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	0,58 [-2,32 – 3,48]; p = 0,695	
Zeitpunkt: Monat 24		
Patienten mit VAS-Score (n)	254	172
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	247	170
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	3,91 (0,917)	4,09 (1,108)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-0,18 [-3,01 – 2,64]; p = 0,898	
Zeitpunkt: Monat 30		
Patienten mit VAS-Score (n)	233	165
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	228	163
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	4,03 (1,018)	2,88 (1,210)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	1,16 [-1,95 – 4,26]; p = 0,464	
Zeitpunkt: Monat 36		
Patienten mit VAS-Score (n)	186	132
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	185	130
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	4,59 (0,859)	4,36 (1,028)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	0,24 [-2,40 – 2,87]; p = 0,861	
Zeitpunkt: Monat 42		
Patienten mit VAS-Score (n)	104	84
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	104	83
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	3,14 (1,280)	4,37 (1,466)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-1,23 [-5,05 – 2,59]; p = 0,527	
Zeitpunkt: Monat 48		
Patienten mit VAS-Score (n)	43	31
Patienten, für die alle Covariaten zum jeweiligen Zeitpunkt vorliegen (n)	43	30
Adjustierter Mittelwert (Standardfehler)	5,79 (1,128)	6,77 (1,352)
Differenz [95%-KI]; p-Wert [†]	-0,98 [-4,44 – 2,47]; p = 0,576	
* Analysemethode: Kovarianzanalyse adjustiert bezüglich Baseline scores, gemischtes Modell mit Messwiederholungen unter Verwendung des Zeitpunktes, der Behandlungsgruppe, sowie Interaktionstermen für Baseline score * Zeitpunkt sowie Gruppe * Zeitpunkt als feste Effekte (Wiederholungsfaktor Zeitpunkt innerhalb der Beobachtungseinheit) und einer unstrukturierten Kovarianzmatrix. Zeitpunkte mit n ≥ 20 wurden in das Modell einbezogen. Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; VAS, visuelle Analogskala		

Tabelle 4-32: Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ECOG-PS

ECOG-PS: Zeit bis zur definitiven Verschlechterung (Monate)*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)
Patienten mit definitiver Verschlechterung des ECOG-PS, n (%)	44 (10)	42 (10)
1. Quartil [†]	46,8 [45,6 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Median	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
HR [95%-KI]; p-Wert [‡]	0,76 [0,49 – 1,16]; p = 0,193	
* Defintion: Anstieg des ECOG-PS um mindestens eine Kategorie, ohne dass es danach zu Verbesserungen der Kategorie kam.		
[†] Quartile geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64)		
[‡] Hazard ratio und das dazugehörige 95%-KI geschätzt anhand des Pike-Schätzers. Eine Hazard ratio <1 zeigt ein geringeres Risiko unter Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo an. Die Hazard ratio und der p-Wert zum stratifizierten Log-rank-Test wurden gemäß der bei der Randomisierung durchgeführten Stratifizierung (Erkrankungsstatus und BRAF-Mutationsstatus) adjustiert.		
Abkürzungen: ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; n. e., nicht erreicht; HR, Hazard ratio; KI, Konfidenzintervall		

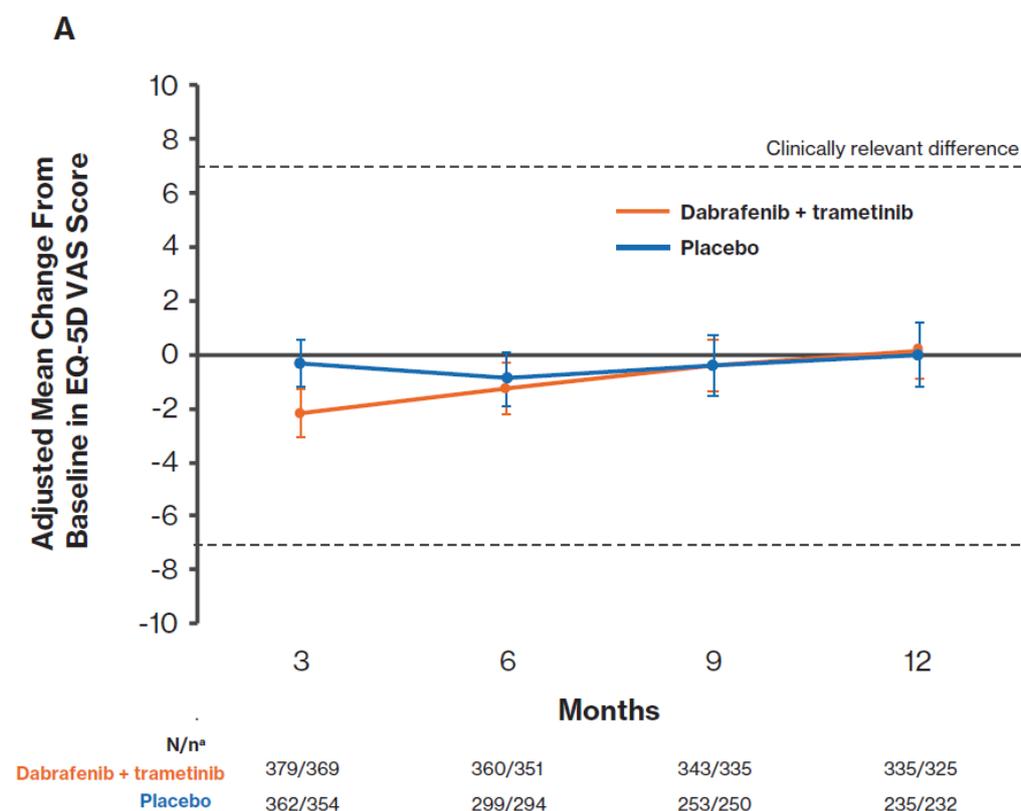


Abbildung 4-8: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Adjustierte mittlere Veränderungen des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (erste 12 Monate) (57)

EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; N, Zahl der Patienten; VAS, visuelle Analogskala

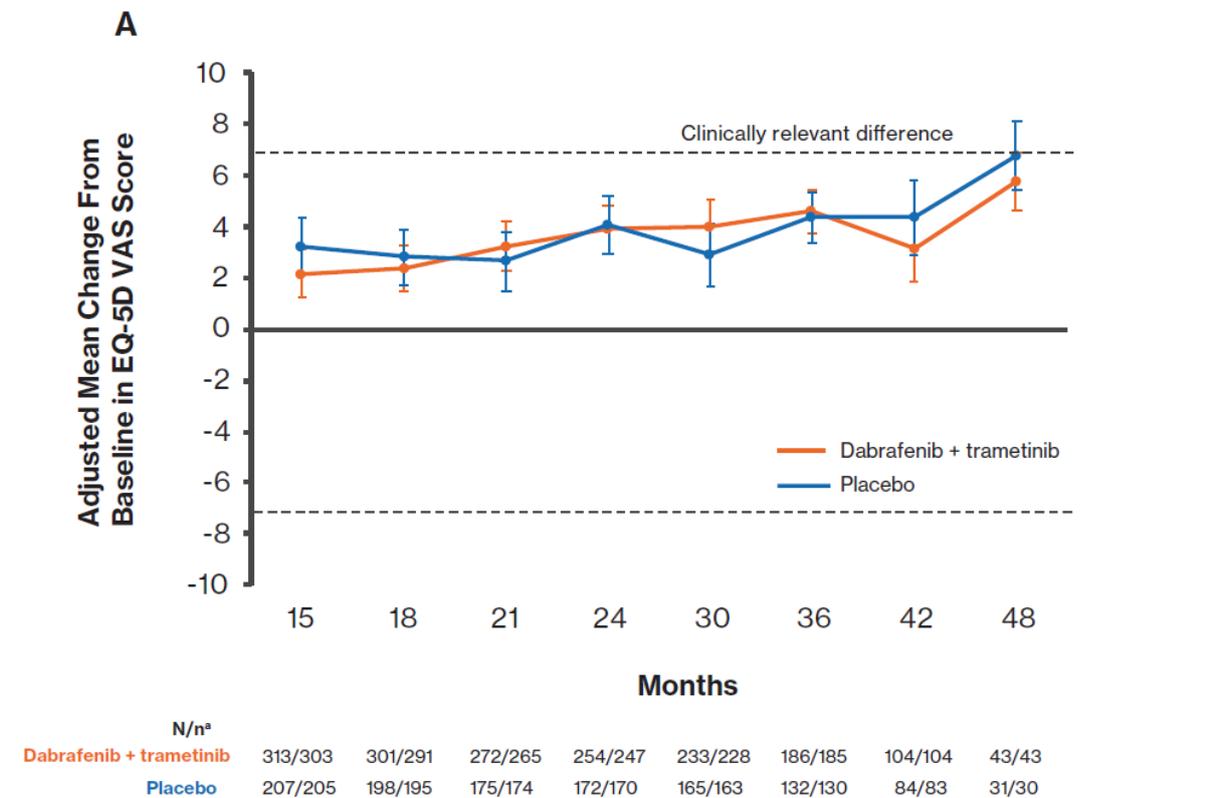


Abbildung 4-9: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Adjustierte mittlere Veränderungen des VAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert (Langzeit-Follow-up) (57)

EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; N, Zahl der Patienten; VAS, visuelle Analogskala

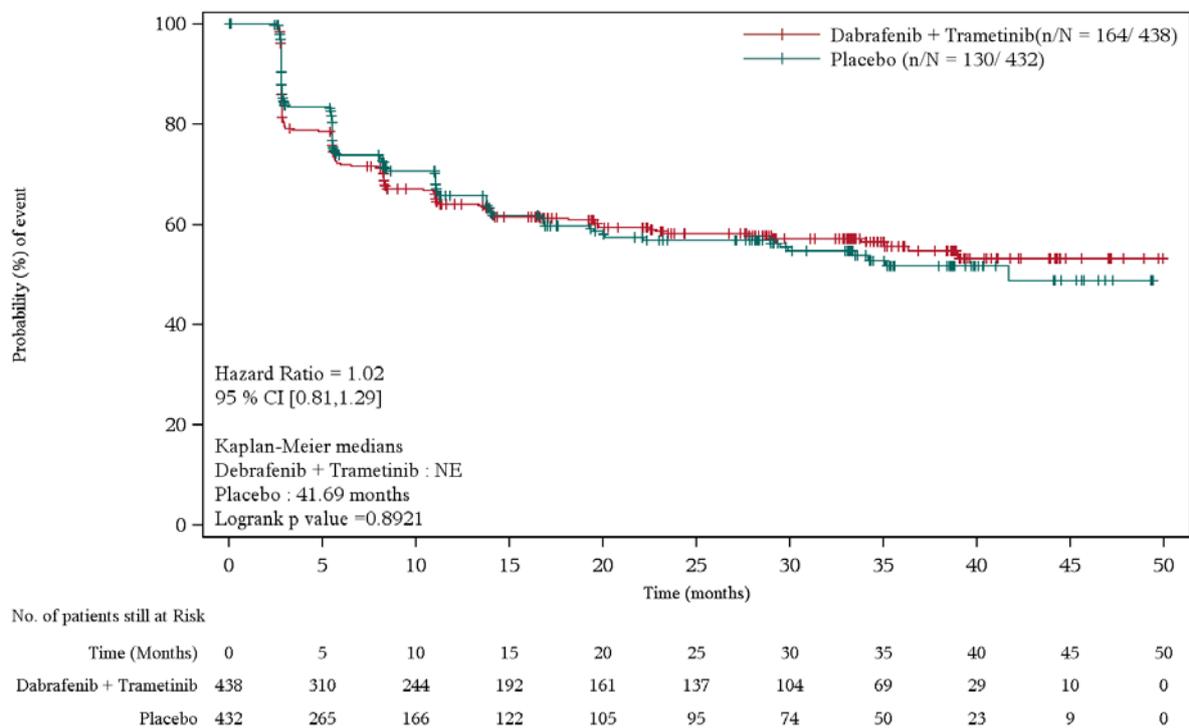


Abbildung 4-10: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erster VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

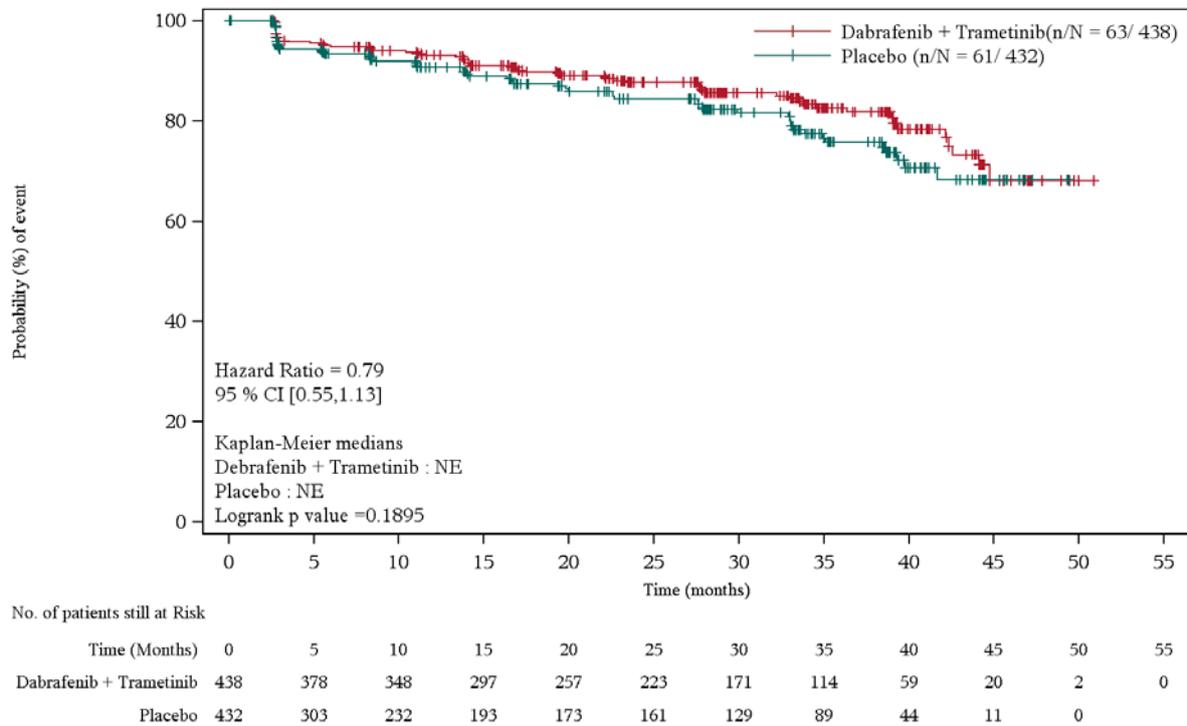
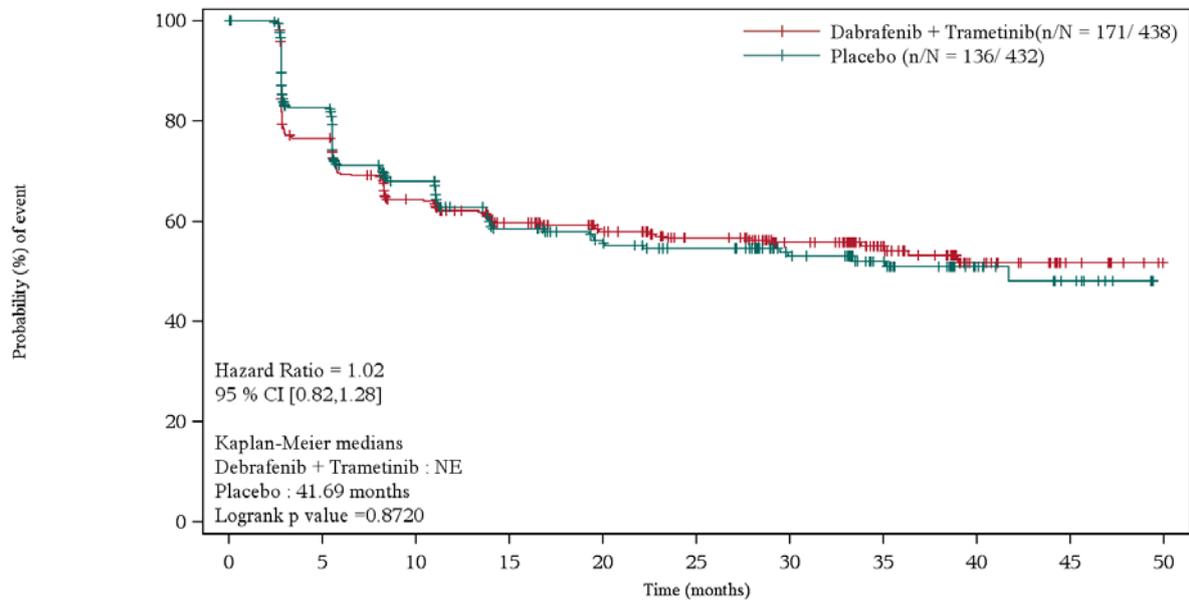


Abbildung 4-11: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Definitiver VAS-Abfall* um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven

* Ein definitiver VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert lag vor, wenn die Verminderung um mindestens 10 Punkte durchgängig im weiteren Studienverlauf bestehen blieb, d. h. die Grenze von 10 Punkten bzgl. der VAS-Verschlechterung nicht mehr unterschritten wurde.

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht



No. of patients still at Risk		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Time (Months)		0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50
Dabrafenib + Trametinib	438	303	235	186	159	136	103	68	28	10	0	
Placebo	432	264	159	114	100	90	70	48	23	9	0	

Abbildung 4-12: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erster VAS-Abfall um ≥ 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

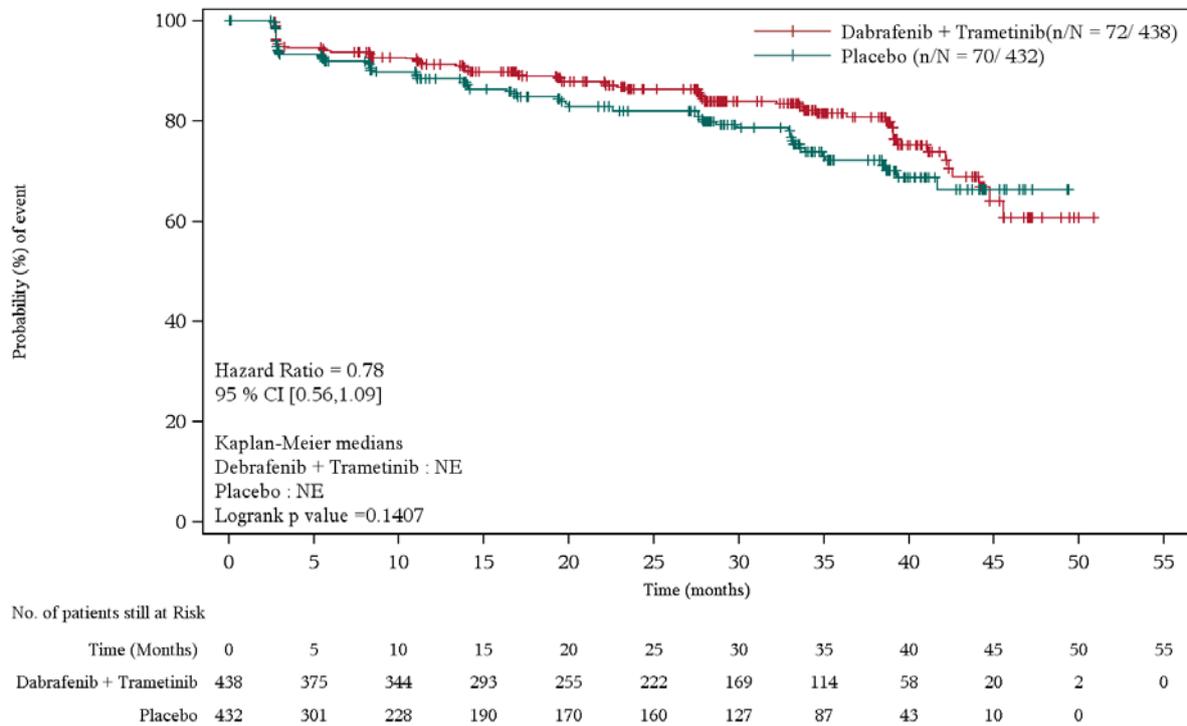


Abbildung 4-13: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Definitiver VAS-Abfall* um ≥ 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert“ – Kaplan-Meier-Kurven

* Ein definitiver VAS-Abfall um ≥ 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert lag vor, wenn die Verminderung um mindestens 7 Punkte durchgängig im weiteren Studienverlauf bestehen blieb, d. h. die Grenze von 7 Punkten bzgl. der VAS-Verschlechterung nicht mehr unterschritten wurde.

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

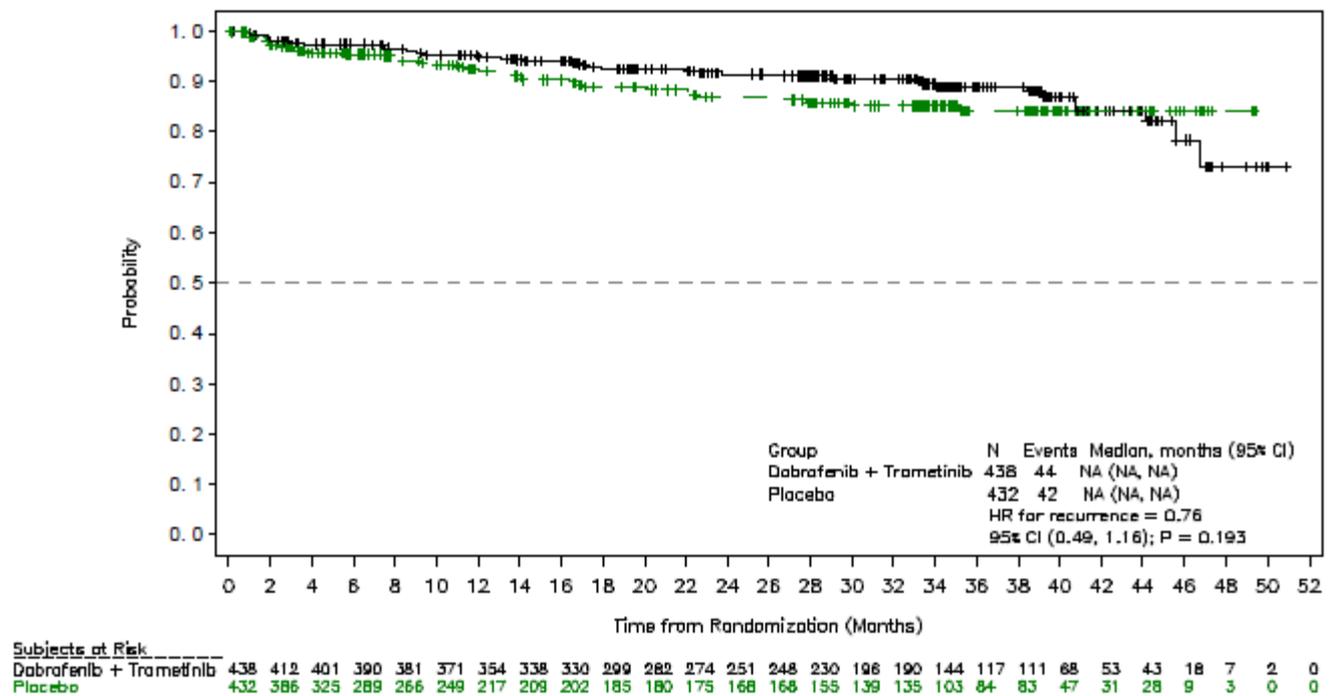


Abbildung 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt „ECOG-Performance Status“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Definitive Verschlechterung des ECOG-Scores* gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven

* Eine definitive Verschlechterung des ECOG-PS-Scores gegenüber dem Ausgangswert lag vor, wenn die Verminderung um mindestens 1 Punkt durchgängig im weiteren Studienverlauf bestehen blieb.

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NA, nicht erreicht

Als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität diente in der Studie COMBI-AD der EQ-5D-Fragebogen. Dieser erfasst fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit jeweils 3 Antwortmöglichkeiten („keine Probleme“, „einige Probleme“, „extreme Probleme“) und enthält zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands (34). Aufgrund der Bewertungspraxis des G-BA werden im Folgenden nur die Ergebnisse zum EQ-5D-VAS dargestellt.

Die VAS erfasst den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Thermometerskala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind (35). Die Auswertung des EQ-5D erfolgte auf Basis von Veränderungen der Mittelwerte zu den VAS-Scores gegenüber den Ausgangswerten. Außerdem wurden zum VAS-Score Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität) durchgeführt. Entsprechend der Validierung von Pickard et al. wurde dabei ein Schwellenwert von 7 Punkten als Kriterium für eine klinisch relevante Verschlechterung definiert (36, 66).

Die adjustierten mittleren Veränderungen zu den VAS-Score-Ausgangswerten waren gering und lagen in den ersten 12 Monaten zwischen -2,20 und 0,14 im Dabrafenib + Trametinib-Arm sowie zwischen -0,90 und -0,02 im Placebo-Arm (jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen) (Tabelle 4-31; Abbildung 4-8). Im weiteren Verlauf lagen die adjustierten mittleren Verbesserungen zu den VAS-Score-Ausgangswerten in beiden Armen durchgängig bei mindestens 2 Punkten (Tabelle 4-31; Abbildung 4-9). Auch hinsichtlich der Zeiten bis zum VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte und ≥ 7 Punkte gegenüber dem Ausgangswert zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Kombinationstherapie-Arm und dem Placebo-Arm (Abbildung 4-10, Abbildung 4-12). Der Median der Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten VAS-Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lag im Placebo-Arm bei 41,69 Monaten und wurde im Kombinationstherapie-Arm nicht erreicht (Abbildung 4-10). Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich für die VAS-Verschlechterung um ≥ 7 Punkte (Abbildung 4-12).

Die Ergebnisse zur VAS-Verschlechterung werden durch Befunde zum ECOG-Performance Status (ECOG-PS) gestützt. Der Verlauf zum ECOG-PS wurde ohne Endpunkt-Charakter erfasst und explorativ ausgewertet (Tabelle 4-32; Abbildung 4-14): Im Kombinationstherapie-Arm kam es bei 44 Patienten (10%) zu einer definitiven Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens eine Kategorie im Vergleich zu 42 Patienten (10%) im Placebo-Arm (Hazard ratio bzgl. der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung: 0,76; 95% KI [0,49 – 1,16]; $p = 0,193$).

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

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

4.3.1.3.1.7 Verträglichkeit – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
COMBI-AD	<p>Der Endpunkt „Verträglichkeit“ umfasste folgende Operationalisierungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UEs)^{*†} • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4 bzw. ≥ 3)[‡] • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)[†] • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten^{**} • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse („adverse events of special interest, AESI“): Fieber, Toxizität mit Bezug zur Haut, Diarrhoe, Erkrankungen der Leber, Überempfindlichkeitsreaktionen, Ödeme, Hyperglykämien, okuläre Ereignisse, Uveitis, Blutungsereignisse, Bluthochdruck, Neutropenie, kardiale Ereignisse, prärenales und intrinsisches Nierenversagen, tiefe Venenthrombose/Lungenembolie, Pankreatitis, kutane Plattenepithelkarzinome einschließlich Keratoakanthome, nicht-kutane Zweitmalignome bzw. rezidivierende Malignome, neue primäre Melanome und Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung. <p>Es wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, die während der Behandlungsperiode oder innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Studienmedikationsdosis auftraten. Jeder Patient wurde hinsichtlich eines Ereignisses nur einmal mit dem maximal erreichten Schweregrad gezählt, auch wenn das Ereignis wiederholt oder mit verschiedenen Schweregraden aufgetreten sein sollte. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung.</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden im Bereich der Verträglichkeit untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter ≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings • Ethnische Zugehörigkeit weiß vs. andere <p>Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1 kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert.</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analysen zur Verträglichkeit eingeschlossen (Sicherheitspopulation).</p>
	<p>* Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.</p> <p>† Die Ereignisse wurden neben den „Preferred terms“ (PT) auch nach Systemorganklassen (SOCs) dargestellt (jeweils auf Basis der Kodierung nach MedDRA, Version 19.1).</p> <p>‡ Entsprechend der im Rahmen der Nutzenbewertung üblichen Vorgehensweise wurden schwere unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3, 4 und ggf. 5 gemeinsam betrachtet.</p> <p>** Allgemeine Kriterien für den Therapieabbruch: obligatorisch bei drittem Auftreten eines UE Grad 3 oder bei erstmaligem UE Grad 4: spezifische Kriterien für den Therapieabbruch bei den Ereignissen Pneumonitis, Hautausschlag, Sehstörungen, reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, QTc-Verlängerung, Schädigung von Herzklappen und Leberwerterhöhungen.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>

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 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse						
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja*	niedrig*
Operationalisierung: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)						
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja*	niedrig*
Operationalisierung: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja*	niedrig*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja*	niedrig*
Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse						
COMBI-AD	niedrig	ja	ja	ja	ja*	niedrig*
* Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,0 Monate im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zu 10,0 Monaten im Placebo-Arm. Dies entspricht einem geringfügig längeren Behandlungszeitraum, in dem unerwünschte Ereignisse auftreten können. Dies führt allenfalls zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Dabrafenib + Trametinib-Therapie.						
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Das Verzerrungspotential ist als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größtenteils objektive Kriterien herangezogen werden, wie zum Beispiel bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (67). Ein mögliches Verzerrungspotential aufgrund der geringfügig längeren Behandlungs- und

Beobachtungsdauer von einem Monat im Kombinationstherapie-Arm (mediane Behandlungsdauer 11,0 Monate gegenüber 10,0 Monate im Placebo-Arm) ist niedrig und führt allenfalls zu einer Verzerrung zu Ungunsten der Dabrafenib + Trametinib-Therapie. Dennoch wurden Time-to-Event-Analysen durchgeführt, um etwaigen Einflüssen der Beobachtungsdauer gerecht zu werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ als „niedrig“ eingestuft mit Ausnahme der unerwünschten Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten. Auf Grund der eindeutigen Richtung dieses Verzerrungspotenzials zu Ungunsten der Kombinationstherapie führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt (siehe Abschnitt 4.4.1). Siehe auch Tabelle 4-75 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-35: Übersicht zu den Ergebnissen für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Verträglichkeit	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 435)	Placebo (N = 432)
Therapiedauer		
Mittelwert (SD, Monate)	8,2 (3,97) und 8,3 (3,94)	7,7 (3,88) und 7,7 (3,89)*
Median (Minimum – Maximum)	11,0 (0 – 12)	10,0 (0 – 12)
Follow-up-Zeit für unerwünschte Ereignisse		
Mittelwert (SD, Monate)	9,7 (3,78)	9,0 (3,73)
Median (Minimum – Maximum)	12,0 (1,0 – 13,1)	11,9 (1,3 – 13,0)
Zeit bis zum (ersten) unerwünschten Ereignis		
Patienten mit Ereignis, n (%)	422 (97)	380 (88)
mit Bezug zur Studienmedikation	398 (91)	272 (63)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	0,26 [0,23 – 0,33]	0,82 [0,56 – 0,92]
Hazard Ratio [95%-KI]†	1,89 [1,64 – 2,18]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zum (ersten) schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad 3 oder 4)		
Patienten mit Ereignis, n (%)	180 (41)	61 (14)
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	3,44 [2,57 – 4,60]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zum (ersten) schwerwiegenden unerwünschten Ereignis		
Patienten mit Ereignis, n (%)	155 (36)	44 (10)
tödlich	1 (<1)	0
mit Bezug zur Studienmedikation	117 (27)	17 (4)
- tödlich	0	0
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	4,01 [2,87 – 5,60]	
p-Wert‡	< 0,0001	
Zeit bis zum (ersten) Ereignis, welches zum Therapieabbruch führte		
Patienten mit Ereignis, n (%)	114 (26)	12 (3)
Zeit bis zum ersten Ereignis		
Median in Monaten [95%-KI]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]
Hazard Ratio [95%-KI]†	9,90 [5,46 – 17,94]	
p-Wert‡	< 0,0001	
* Placebo für Dabrafenib und Placebo für Trametinib		
† Hazard Ratio zu Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo		
‡ Log-Rank-Test (zweiseitig) stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus zu Studienbeginn (V600E, V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC)		
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht		

Tabelle 4-36: Häufige unerwünschte Ereignisse (in der SOC und im PT $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm)

Verträglichkeit (System Organ Class) Unerwünschte Ereignisse*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 435)	Placebo (N = 432)
Patienten mit Ereignis, n (%)	422 (97)	380 (88)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	371 (85)	221 (51)
- Fieber	273 (63)	47 (11)
- Fatigue	204 (47)	122 (28)
- Schüttelfrost	161 (37)	19 (4)
- Grippaler Infekt	67 (15)	29 (7)
- Asthenie	58 (13)	42 (10)
- Periphere Ödeme	58 (13)	19 (4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	326 (75)	210 (49)
- Hautausschlag	106 (24)	47 (11)
- Trockene Haut	55 (13)	32 (7)
- Akneiforme Dermatitis	54 (12)	10 (2)
- Erythem	48 (11)	14 (3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	323 (74)	195 (45)
- Übelkeit	172 (40)	88 (20)
- Diarrhoe	144 (33)	65 (15)
- Erbrechen	122 (28)	43 (10)
- Obstipation	51 (12)	27 (6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	257 (59)	165 (38)
- Arthralgien	120 (28)	61 (14)
- Myalgien	70 (16)	40 (9)
- Extremitätenschmerzen	60 (14)	38 (9)
Erkrankungen des Nervensystems	234 (54)	158 (37)
- Kopfschmerzen	170 (39)	102 (24)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	231 (53)	157 (36)
- Nasopharyngitis	41 (9)	48 (11)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	164 (38)	82 (19)
- Husten	73 (17)	33 (8)
Untersuchungen	159 (37)	60 (14)
- Alanin-Aminotransferase erhöht	67 (15)	6 (1)
- Aspartat-Aminotransferase erhöht	63 (14)	7 (2)
Gefäßerkrankungen	116 (27)	84 (19)
- Bluthochdruck	49 (11)	35 (8)
Augenerkrankungen	114 (26)	63 (15)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	96 (22)	40 (9)
- Appetit verringert	48 (11)	25 (6)
Psychiatrische Störungen	77 (18)	51 (12)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	68 (16)	12 (3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	66 (15)	62 (14)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen bei Eingriffen	40 (9)	52 (12)
* Der komplette Datensatz (alle schweren UE nach SOC und PT) kann dem Anhang 4-G (Tabelle 4-76) entnommen werden.		

Tabelle 4-37: Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm)

Verträglichkeit (System Organ Class) Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 435)	Placebo (N = 432)
Patienten mit Ereignis, n (%)	180 (41)	61 (14)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (11)	4 (<1)
- Fieber	23 (5)	2 (<1)
- Fatigue	19 (4)	1 (<1)
- Schüttelfrost	6 (1)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (2)	5 (1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (4)	3 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	14 (3)	2 (<1)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (4)	5 (1)
- Kopfschmerzen	6 (1)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	27 (6)	7 (2)
- Zellulitis	5 (1)	2 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	9 (2)	3 (<1)
- Lungenembolie	5 (1)	2 (<1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1)	0
Untersuchungen	45 (10)	8 (2)
- Alanin-Aminotransferase erhöht	16 (4)	1 (<1)
- Aspartat-Aminotransferase erhöht	16 (4)	1 (<1)
- Gamma-Glutamyltransferase erhöht	7 (2)	1 (<1)
Gefäßerkrankungen	30 (7)	10 (2)
- Bluthochdruck	25 (6)	8 (2)
Augenerkrankungen	6 (1)	1 (<1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	21 (5)	5 (1)
- Hyperglykämie	6 (1)	1 (<1)
- Hyponatriämie	6 (1)	0
Psychiatrische Störungen	5 (1)	1 (<1)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	27 (6)	1 (<1)
- Neutropenie	18 (4)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	8 (2)	12 (3)
* Der komplette Datensatz (alle schweren UE (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC und PT) kann dem Anhang 4-G (Tabelle 4-77) entnommen werden.		

Tabelle 4-38: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (in der SOC und im PT $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm)

Verträglichkeit (System Organ Class) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 435)	Placebo (N = 432)
Patienten mit Ereignis, n (%)	155 (36)	44 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	73 (17)	4 (1)
- Fieber	67 (15)	4 (1)
- Schüttelfrost	13 (3)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (3)	2 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	6 (1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	13 (3)	3 (<1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (8)	8 (2)
- Erysipel	8 (2)	1 (<1)
- Zellulitis	5 (1)	1 (<1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	7 (2)	1 (<1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1)	0
Untersuchungen	18 (4)	6 (1)
- Ejektionsfraktion erniedrigt	13 (3)	5 (1)
Gefäßerkrankungen	7 (2)	2 (<1)
- Hypotonie	6 (1)	0
Augenerkrankungen	9 (2)	0
- Chorioretinopathie	5 (1)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (2)	1 (<1)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	5 (1)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	11 (3)	14 (3)
* Der komplette Datensatz (alle schwerwiegenden UE nach SOC und PT) kann dem Anhang 4-G (Tabelle 4-78) entnommen werden.		

Tabelle 4-39: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch bei $\geq 1\%$ der Patienten in einem Studienarm führten

Verträglichkeit (System Organ Class) Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 435)	Placebo (N = 432)
Patienten mit Ereignis, n (%)	114 (26)	12 (3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	51 (12)	0
- Fieber	38 (9)	0
- Schüttelfrost	16 (4)	0
- Fatigue	8 (2)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (3)	2 (<1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1)	1 (<1)
- Übelkeit	5 (1)	1 (<1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	10 (2)	0
- Arthralgien	5 (1)	0
Erkrankungen des Nervensystems	14 (3)	1 (<1)
- Kopfschmerzen	6 (1)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	5 (1)	1 (<1)
Untersuchungen	17 (4)	2 (<1)
- Alanin-Aminotransferase erhöht	7 (2)	0
- Aspartat-Aminotransferase erhöht	5 (1)	0
Augenerkrankungen	11 (3)	0
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	7 (2)	0
- Neutropenie	5 (1)	0
* Der komplette Datensatz (alle UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT) kann dem Anhang 4-G (Tabelle 4-79) entnommen werden.		

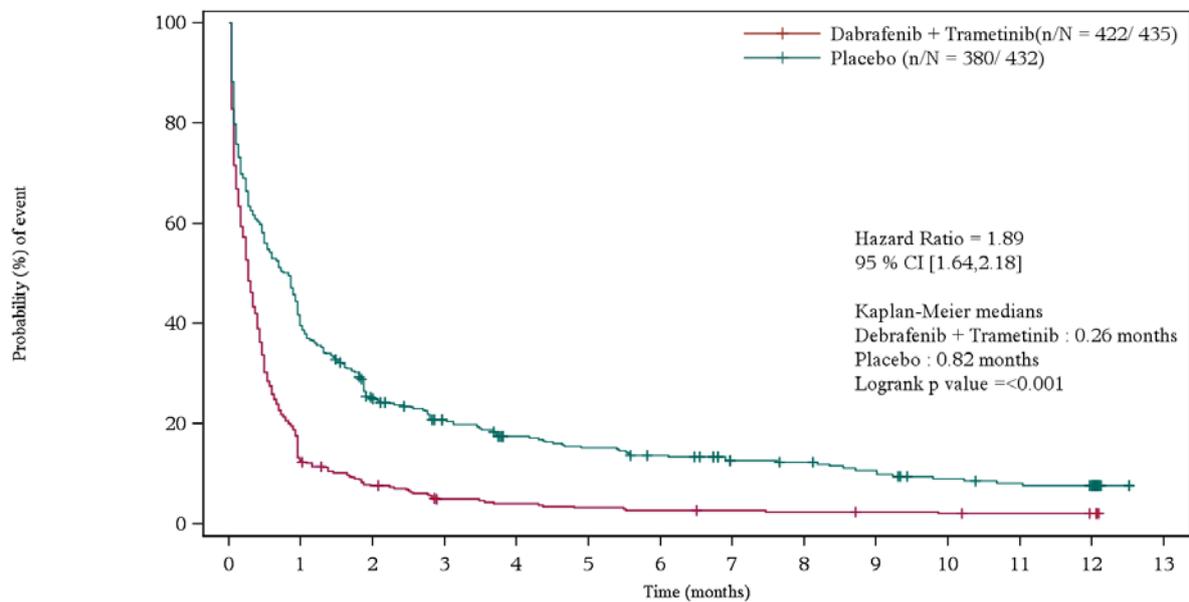
Tabelle 4-40: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Verträglichkeit Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse*	COMBI-AD	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 435)	Placebo (N = 432)
- Fieber	292 (67)	66 (15)
- Toxizität mit Bezug zur Haut	274 (63)	170 (39)
- Diarrhoe	144 (33)	65 (15)
- Überempfindlichkeitsreaktionen	94 (22)	25 (6)
- Erkrankungen der Leber	91 (21)	13 (3)
- Ödeme	87 (20)	45 (10)
- Okuläre Ereignisse	69 (16)	41 (9)
- Blutungsereignisse	67 (15)	17 (4)
- Bluthochdruck	53 (12)	37 (9)
- Neutropenie	51 (12)	6 (1)
- Kardiale Ereignisse	22 (5)	7 (2)
- Hyperglykämien	18 (4)	10 (2)
- Uveitis	12 (3)	0
- prärenales und intrinsisches Nierenversagen	7 (2)	0
- tiefe Venenthrombose/Lungenembolien	7 (2)	5 (1)
- Pankreatitis und/oder erhöhte Pankreas-Enzyme	6 (1)	1 (<1)
- kutane Plattenepithelkarzinome einschließlich Keratoakanthome	6 (1)	5 (1)
- nicht-kutane Zweitmalignome bzw. rezidivierende Malignome	5 (1)	3 (<1)
- neue primäre Melanome	1 (<1)	6 (1)
- Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	1 (<1)	0
* Ereignisdefinitionen und somit auch die Zahlen zu den Ereignissen von besonderem Interesse können von den mit gleichem Begriff bezeichneten und nach Preferred Terms kodierten unerwünschten Ereignissen abweichen. Der komplette Datensatz zu den Ereignissen von besonderem Interesse nach Preferred Terms kann dem Anhang 4-G (Tabelle 4-81) entnommen werden.		

Tabelle 4-41: Dauer und vollständige Erholung von vorab definierten unerwünschten Ereignissen vom besonderen Interesse

Unerwünschtes Ereignis vom besonderen Interesse	Dabrafenib +Trametinib N = 435				Placebo N = 432			
	Patienten mit UE, n (%)	Dauer des UE, Tage*	Vollständige Erholung		Patienten mit UE, n (%)	Dauer des UE, Tage*	Vollständige Erholung	
			Ja, n (%)	Nein, n (%)			Ja, n (%)	Nein, n (%)
Fieber	292 (67)	3	289 (99)	3 (1)	66 (15)	3	64 (97)	2 (3)
Toxizität mit Bezug zur Haut	274 (63)	34	248 (91)	26 (9)	170 (39)	39	144 (85)	26 (15)
Diarrhoe	144 (33)	6	143 (>99)	1 (<1)	65 (15)	3	62 (95)	3 (5)
Erkrankungen der Leber	91 (21)	29	85 (93)	6 (7)	13 (3)	29	9 (69)	4 (31)
Überempfindlichkeitsreaktionen	94 (22)	32	91 (97)	3 (3)	25 (6)	21	25 (100)	0 (0)
Ödeme	87 (20)	68	72 (83)	15 (17)	45 (10)	62	34 (76)	11 (24)
Hyperglykämien	18 (4)	57	11 (61)	7 (39)	10 (2)	55	6 (60)	4 (40)
Okuläre Ereignisse	69 (16)	29	59 (86)	10 (14)	41 (9)	55	36 (88)	5 (12)
Uveitis	12 (3)	41	12 (100)	0 (0)	0	-	-	-
Blutungsereignisse	67 (15)	14	64 (96)	3 (4)	17 (4)	8	14 (82)	3 (18)
Bluthochdruck	53 (12)	45	39 (74)	14 (26)	37 (9)	77	23 (62)	14 (38)
Neutropenie	51 (12)	14	50 (98)	1 (2)	6 (1)	29	5 (83)	1 (17)
Kardiale Ereignisse	22 (5)	31	22 (100)	0 (0)	7 (2)	31	7 (100)	0 (0)
prärenales und intrinsisches Nierenversagen	7 (2)	6	7 (100)	0 (0)	0	-	-	-
tiefe Venenthrombose/ Lungenembolien	7 (2)	92	6 (86)	1 (14)	5 (1)	33	2 (40)	3 (60)
Pankreatitis und/oder erhöhte Pankreas-Enzyme	6 (1)	19	6 (100)	0 (0)	1 (<1)	36	1 (100)	0 (0)
kutane Plattenepithelkarzinome einschließlich Keratoakanthome	6 (1)	15	6 (100)	0 (0)	5 (1)	1	5 (100)	0 (0)
nicht-kutane Zweitmalignome bzw. rezidivierende Malignome	5 (1)	51	3 (60)	2 (40)	3 (<1)	97	3 (100)	0 (0)
neue primäre Melanome	1 (<1)	1	1 (100)	0 (0)	6 (1)	37	6 (100)	0 (0)
Pneumonitis/ interstitielle Lungenerkrankung	1 (<1)	12	1 (100)	0 (0)	0	-	-	-

*Median in Tagen



No. of patients still at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Time (Months)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Dabrafenib + Trametinib		435	55	32	18	15	12	10	9	8	7	6	5	4	0
Placebo		432	171	104	77	60	52	45	34	32	27	20	17	13	0

Abbildung 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten

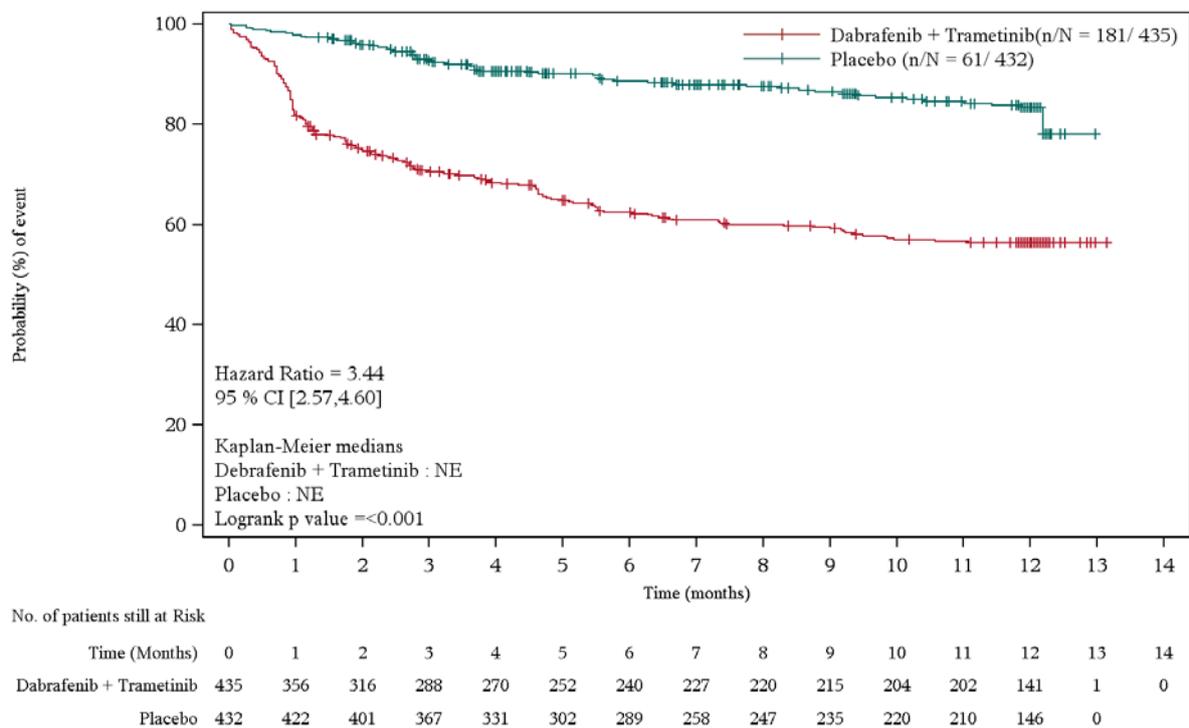


Abbildung 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Kaplan-Meier-Kurven

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

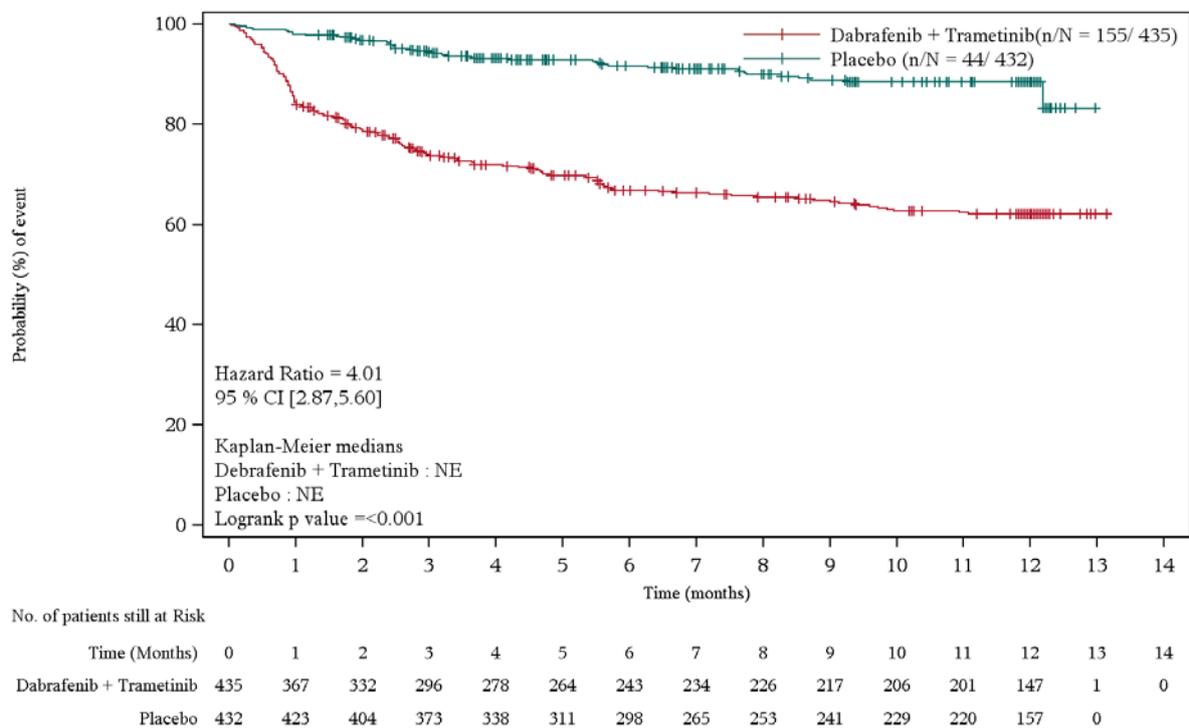


Abbildung 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

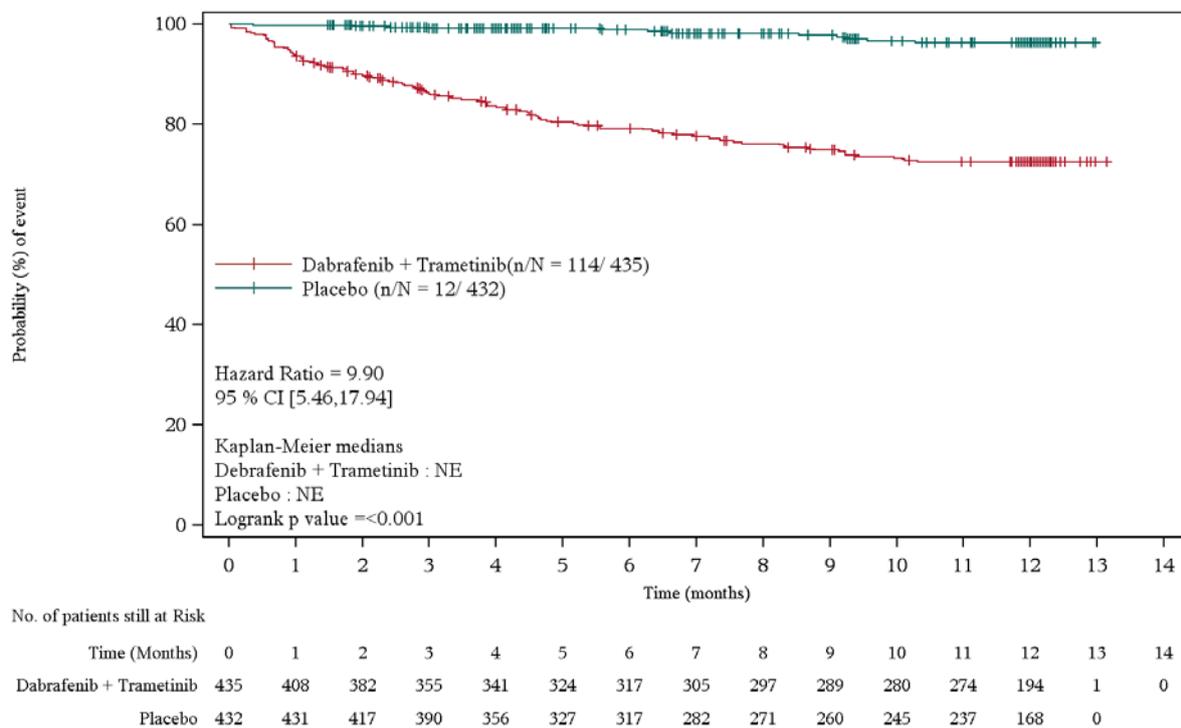


Abbildung 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte – Kaplan-Meier-Kurven

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse in der Studie COMBI-AD erfolgte mit Hilfe der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation). Dabei wurden alle unerwünschten Ereignisse, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities)-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt.

Die mediane Behandlungsdauer war in den Studienarmen ähnlich (11,0 Monate im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 10,0 Monate im Placebo-Arm) (Tabelle 4-35). Dennoch wurden Überlebenszeitanalysen für die Analyse der unerwünschten Ereignisse durchgeführt, um auch den geringen Unterschieden in der Behandlungsdauer Rechnung zu tragen. Die effektiven medianen Tagesdosierungen für Dabrafenib (283,9 mg) und Trametinib (1,97 mg) erreichten nahezu die gemäß Studienprotokoll vorgesehenen Tagesdosierungen (300 mg und 2 mg).

Unerwünschte Ereignisse

Insgesamt hatten 97% der Patienten unter der Kombinationstherapie und 88% der Patienten unter Placebo mindestens ein unerwünschtes Ereignis (Tabelle 4-36). Am häufigsten waren Fieber-Ereignisse (63% der Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 11% der Patienten im Placebo-Arm) sowie Fatigue (47% im Kombinationstherapie-Arm und 28% im Placebo-Arm). Eine Auflösung der Fatigue wurde im Kombinationstherapie-Arm häufiger beobachtet (89% der Patienten) als im Placebo-Arm (67% der Patienten). Daher blieben numerisch weniger Patienten im Kombinationstherapie-Arm ohne dokumentierte Erholung der Fatigue als im Placebo-Arm (n = 23 versus n = 40). Die mediane Zeit bis zur Auflösung der Fatigue war mit 5,32 Monaten (95%-KI [3,35 – 7,49]) im Kombinationstherapie-Arm nahezu halbiert gegenüber dem Placebo-Arm (10,15 Monate; 95%-KI [6,44 – 11,04]; p = 0,0005; HR 1,61; 95%-KI [1,23 – 2,10]; Abbildung 4-26).

Der Anteil an Patienten, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit Kausalzusammenhang zur Studienmedikation hatten, lag im Dabrafenib + Trametinib-Arm bei 91%. Im Placebo-Arm wurde jedoch bei 63% der Patienten ebenfalls mindestens ein unerwünschtes Ereignis mit Kausalzusammenhang dokumentiert. Dies offenbart größere Unsicherheiten bei den Bewertungen zur Frage eines Kausalzusammenhangs.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) traten im Dabrafenib + Trametinib-Arm häufiger auf als unter Placebo (41% vs. 14%). Dementsprechend ergab sich bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses ein statistisch signifikanter Nachteil für die Kombinationstherapie (HR 3,44 [2,57 – 4,60]; p < 0,0001) (Tabelle 4-35) (Abbildung 4-16) (60). Der Anteil der Patienten mit einem CTCAE-Grad 3/4-Ereignis lag im Kombinationstherapie-Arm nur im Falle von Fieber (5% versus <1%), Fatigue (4% versus <1%), Bluthochdruck (6% versus 2%), erhöhten Leberwerten (AST und ALT jeweils 4% versus jeweils <1%) und Neutropenie (4% vs. 0%) über einem Prozent (Tabelle 4-37).

Hinsichtlich des Auftretens von Zweitmalignomen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (kutane Plattenepithelkarzinome 6 versus 5 Patienten, nicht-kutane Malignome 5 versus 3 Patienten, neue primäre Melanome 1 versus 6 Patienten).

Während der Behandlung verstarben 4 Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und ein Patient im Placebo-Arm (jeweils <1%). Die 4 Todesfälle unter der Kombinationstherapie waren durch Erkrankungsprogression (n = 3) und eine Pneumonie ohne Kausalzusammenhang zur Studienmedikation (n = 1) bedingt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei Betrachtung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (36% vs. 10%; Zeit bis zum ersten Auftreten: HR 4,01 [2,87 – 5,60]; $p < 0,0001$) zeigte sich ebenfalls, dass die Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo signifikant häufiger mit unerwünschten Ereignissen einhergeht (Tabelle 4-35) (Abbildung 4-17) (60). Der Anteil der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis lag im Kombinationstherapie-Arm nur im Falle von Fieber (15% versus 1%), Schüttelfrost (3% versus kein Patient), Erysipel (2% versus $<1\%$) und einer erniedrigten Ejektionsfraktion (3% versus 1%) über einem Prozent (Tabelle 4-38).

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Die Studienmedikation wurde bei 114 von 435 Patienten (26%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 12 von 432 Patienten (3%) im Placebo-Arm dauerhaft abgebrochen (Tabelle 4-39). Das Zeitintervall bis zum Therapieabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses war im Dabrafenib + Trametinib-Arm signifikant verkürzt (HR 9,90 [5,46 – 17,94]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-35) (Abbildung 4-18) (60). Führende Gründe für einen Therapieabbruch im Dabrafenib + Trametinib-Arm waren Fieber (9%), Schüttelfrost (4%), Fatigue (2%) und eine erhöhte ALT (2%) (Tabelle 4-39).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse, die hinsichtlich der Therapie mit Dabrafenib und Trametinib eine spezifische wissenschaftliche oder medizinische Bedeutung haben, wurden vorab definiert und als „unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse“ im Detail ausgewertet (Tabelle 4-40).

Eine vollständige Erholung wurde bei den jeweiligen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ähnlich häufig in den beiden Studienarmen erreicht (Tabelle 4-41). Bei Ereignissen, von denen mindestens 10 Patienten betroffen waren, lagen die Erholungsraten zwischen 61 und 100% im Kombinationstherapie-Arm sowie zwischen 60 und 100% im Placebo-Arm. Auch die absoluten Zahlen zu Patienten, die keine vollständige Erholung erreichten, ergaben keine Hinweise auf größere Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Nachfolgend werden die beiden häufigsten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (Fieber, Toxizität mit Bezug zur Haut) beschrieben. Zusätzlich werden okuläre unerwünschte Ereignisse dargestellt, da dieser Oberbegriff diverse Einzelereignisse erfasste, die bei $\geq 1\%$ der Patienten im Kombinationstherapie-Arm beobachtet wurden.

Fieber

Fieber war das häufigste unerwünschte Ereignis von besonderem Interesse, welches bei 292 Patienten (67%) im Kombinationstherapie-Arm und 66 Patienten (15%) im Placebo-Arm dokumentiert wurde. Da die Intention bei der Darstellung von Ereignissen von besonderem Interesse von den Regeln der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nach Preferred terms (PT) abweichen kann, wurden bei den Fieber-Ereignissen von besonderem Interesse zusätzlich „grippeartige Erkrankung“, „erhöhte Körpertemperatur“, „Hyperpyrexie“ und das „Syndrom einer systemischen inflammatorischen Antwort“ erfasst. Hieraus resultierten in beiden Studienarmen im Vergleich zur Darstellung der Preferred terms (PT) mehr Patienten mit Fieber-Ereignissen von besonderem Interesse.

Bei 91% vs. 97% der Patienten mit Fieber lag lediglich ein Schweregrad 1 oder 2 vor. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von Fieberereignissen lag im Kombinationstherapie-Arm bei 23 Tagen und im Placebo-Arm bei 53 Tagen. Die Fieberereignisse hatten in beiden Studienarmen jeweils eine mediane Dauer von 3 Tagen (Tabelle 4-41). Aufgrund von Fieber wurden Dabrafenib bei 14% und Trametinib bei 9% der 292 Patienten mit einem derartigen Ereignis abgebrochen. Im Placebo-Arm kam es bei keinem der 66 Patienten mit Fieber zu einem Therapieabbruch aufgrund dieses unerwünschten Ereignisses.

Bei den insgesamt 292 Patienten mit Fieber-Ereignissen im Dabrafenib + Trametinib-Arm zeigte sich in 289 Fällen (99%) eine vollständige Erholung ohne Folgen. Diese Rate ist vergleichbar mit der Placebo-Gruppe, in der eine vollständige Erholung bei 64 von 66 Patienten mit Fieber-Ereignissen (97%) dokumentiert wurde (Tabelle 4-41). Zwei bzw. mindestens drei Fieberereignisse hatten 57 und 152 Patienten im Kombinationstherapie-Arm versus 11 und 10 Patienten im Placebo-Arm. Die Gesamtzahl der Fieberereignisse lag bei 1098 im Kombinationstherapie-Arm und 104 im Placebo-Arm. Fieber wurde mit einer Kombination aus Dosismodifikation und prophylaktischer bzw. therapeutischer Gabe von Antipyretika behandelt.

Eine medikamentöse Fieber-Prophylaxe erhielten 130 der 435 Patienten (30%) im Kombinationstherapie-Arm und 10 der 432 Patienten (2%) im Placebo-Arm. Bei jeweils mindestens 5% der Patienten im Kombinationstherapie-Arm erfolgte die Fieber-Prophylaxe mit Paracetamol (14%), Ibuprofen (9%), Prednisolon (10%) und/oder Prednison (8%). 208 Patienten (48%) versus 22 Patienten (5%) erhielten eine Medikation zur Therapie von Fieber. Bei mindestens 5% der Patienten im Kombinationstherapie-Arm wurden Paracetamol (37%), Ibuprofen (19%), Prednisolon (9%) und/oder Prednison (6%) zur Fieber-Therapie eingenommen.

Plattenepithelkarzinome, Keratokanthome, Hautausschläge und andere Ereignisse mit Bezug zur Haut

Unter der Monotherapie mit BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib kommt es vermehrt zum Auftreten von sekundären kutanen Neoplasien, insbesondere Plattenepithelkarzinomen der Haut, Keratoakanthomen und Papillomen, aber auch neuen malignen Melanomen (68, 69). Als weitere Anzeichen der gesteigerten Keratinozytenproliferation treten hyperkeratotische Veränderungen wie warzenähnliche Läsionen und palmoplantare Hyperkeratosen (im Rahmen des Hand-Fuß-Syndroms) auf (70). Ursache hierfür ist vermutlich die paradoxe Aktivierung des MAP-Kinase (MAPK)-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen (71-74). Durch den gleichzeitigen Einsatz des MEK-Inhibitors Trametinib kann diese wieder gehemmt und die übermäßige Proliferation von Keratinozyten und Melanozyten verhindert werden (75, 76). Tatsächlich war der Anteil der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Haut sowie Keratoakanthomen in der COMBI-AD-Studie unter der kombinierten Behandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Placebo-Therapie nicht erhöht (6 versus 5 Patienten mit Ereignis im Dabrafenib + Trametinib-Arm versus Placebo-Arm) (Tabelle 4-40, Tabelle 4-41).

Andere toxische dermale unerwünschte Ereignisse traten bei 274 Patienten (63%) im Kombinationstherapie-Arm versus 170 Patienten (39%) im Placebo-Arm auf. Am häufigsten waren Hautausschläge mit 24% versus 11%. Bei den meisten Patienten mit toxischen dermalen unerwünschten Ereignissen hatten diese jedoch maximal die Schweregrade 1 oder 2 (bei 267 von 274 Patienten (97%) im Kombinationstherapie-Arm und bei 165 von 170 Patienten (97%) im Placebo-Arm).

Die mediane Zeit bis zum Einsetzen der toxischen dermalen unerwünschten Ereignisse lag im Kombinationstherapie-Arm bei 44 Tagen und im Placebo-Arm bei 56 Tagen. Die mediane Dauer dieser Ereignisse war mit 34 Tagen im Kombinationstherapie-Arm versus 39 Tagen im Placebo-Arm vergleichbar (Tabelle 4-41). Aufgrund von toxischen dermalen unerwünschten Ereignissen wurden Dabrafenib und Trametinib bei 8 bzw. 7 der 274 Patienten (jeweils 3%) mit einem derartigen Ereignis abgebrochen. Im Placebo-Arm wurde dies jeweils bei einem Patienten dokumentiert. Eine vollständige Erholung ohne Folgen wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 248 von 274 Patienten (91%) im Kombinationstherapie-Arm und 144 von 170 Patienten (85%) im Placebo-Arm dokumentiert (Tabelle 4-41).

Im Studienprotokoll waren topische Steroide und Antibiotika sowie Lebensstilmodifikationen als Maßnahmen gegen Hautausschlag und Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyssäthäsie) vorgesehen. Eine medikamentöse Prophylaxe gegen toxische dermale unerwünschte Ereignisse erhielten 42 der 435 Patienten (10%) im Kombinationstherapie-Arm

und 12 der 432 Patienten (3%) im Placebo-Arm. 150 Patienten (34%) versus 61 Patienten (14%) erhielten eine Medikation zur Therapie toxischer dermalen unerwünschter Ereignisse (mediane Therapiedauer: 29 versus 27 Tage).

Okuläre Ereignisse

Durch regelmäßige augenärztliche Screenings wurden die Patienten zu den Zeitpunkten Baseline sowie Monate 1, 3, 6 und 12 im Hinblick auf mögliche okuläre Ereignisse untersucht.

Okuläre Ereignisse traten bei 69 Patienten (16%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 41 Patienten (9%) im Placebo-Arm auf (Tabelle 4-40). Im Kombinationstherapie-Arm waren jeweils mindestens 1% der Patienten von den folgenden unerwünschten okulären Ereignissen betroffen (nachfolgende Aufzählung jeweils im Vergleich zum Placebo-Arm):

- Verschwommenes Sehen: n = 27 (6%) versus n = 16 (4%)
- Trockenes Auge: n = 22 (5%) versus n = 13 (3%)
- Photophobie: n = 6 (1%) versus n = 8 (2%)
- Chorioretinopathie: n = 5 (1%) versus n = 1 (<1%)
- Erhöhter Augeninnendruck: n = 5 (1%) versus n = 2 (<1%)
- Photopsie (Funkensehen): n = 5 (1%) versus n = 0

Vier Patienten hatten ein CTCAE-Grad 3/4-Ereignis unter Dabrafenib + Trametinib, wobei im Verlauf jeweils ein Erholungsprozess von dem UE dokumentiert werden konnte:

- Eine Patientin mit verringertem Sehvermögen (Grad 3), welches zuletzt in Erholung war, Studienmedikation abgebrochen.
- Zwei Patienten mit verschwommenem Sehen (Grad 3), Erholung nach 10 bzw. 18 Tagen, Studienmedikation jeweils unterbrochen.
- Ein Patient mit Chorioretinopathie (Grad 4), Erholung nach 112 Tagen, Studienmedikation abgebrochen.

In der Placebo-Gruppe wurden keine okulären Ereignisse mit Schweregrad 3/4 dokumentiert.

Schwerwiegende unerwünschte okuläre Ereignisse traten bei 6 Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und keinem Patienten im Placebo-Arm auf.

Wegen okulärer Ereignisse wurde Dabrafenib bei 5 Patienten und Trametinib bei 4 Patienten abgebrochen. Im Placebo-Arm wurde die Studienmedikation bei keinem Patienten wegen eines okulären Ereignisses abgebrochen.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die vorgelegten Daten, wie zu erwarten, vermehrte unerwünschte Ereignisse unter der Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse der COMBI-AD-Studie bestätigen das aus früheren Studien zum metastasierten Melanom bekannte Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib (2, 3, 77-80). Die unerwünschten Ereignisse waren im Kombinationstherapie-Arm sowie im Placebo-Arm meist vorübergehender Natur und mittels symptomlindernden bzw. präventiven Maßnahmen gut zu beherrschen. Somit ist davon auszugehen, dass durch das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in der Regel kein nachhaltiger Schaden durch die Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo entsteht.

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

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Tabelle 4-42: Subgruppenanalysen für „Gesamtüberleben“

Subgruppenanalyse: Gesamtüberleben	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 353	N = 359	0,828
≥ 65 Jahre	N = 85	N = 73	
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 243	N = 239	0,845
Weiblich	N = 195	N = 193	
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 397	N = 395	0,158
V600K	N = 41	N = 37	
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC7 bei Screening“			
IIIa	N = 83	N = 71	0,937
IIIb	N = 169	N = 187	
IIIc	N = 181	N = 166	
Unbekannt	N = 5	N = 8	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse“			
Mikrometastasen	N = 152	N = 157	0,582
Makrometastasen	N = 158	N = 161	
Unbekannt**	N = 128	N = 114	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration“			
Mikrometastasen und Ulzeration	N = 64	N = 79	0,268
Mikrometastasen und keine Ulzeration	N = 87	N = 78	
Makrometastasen und Ulzeration	N = 58	N = 58	
Makrometastasen und keine Ulzeration	N = 100	N = 101	
Unbekannt**	N = 129	N = 116	
Subgruppenanalyse „Ethnische Zugehörigkeit“			
Weiß	N = 432	N = 427	0,972
Asiatisch	N = 6	N = 5	
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Europa / Israel	N = 330	N = 320	0,252
Andere	N = 108	N = 112	
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 405	N = 390	0,427
ECOG-Status = 1	N = 33	N = 41	
ECOG-Status unbekannt	N = 0	N = 1	
* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell			
** Anzahl „unbekannt“ beinhaltet TNM-Klassifikation N2c, d. h. keine regionären Lymphknotenmetastasen (n = 18 vs. 16), und N3, d. h. keine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen (n = 110 vs. 97). Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7 th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group			

Tabelle 4-43: Subgruppenanalysen für „Rezidivfreies Überleben“

Subgruppenanalyse: Rezidivfreies Überleben	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 353	N = 359	0,332
≥ 65 Jahre	N = 85	N = 73	
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 243	N = 239	0,247
Weiblich	N = 195	N = 193	
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 397	N = 395	0,895
V600K	N = 41	N = 37	
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC7 bei Screening“[§]			
IIIa	N = 83	N = 71	0,642
IIIb	N = 169	N = 187	
IIIc	N = 181	N = 166	
Unbekannt	N = 5	N = 8	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse“			
Mikrometastasen	N = 152	N = 157	0,651
Makrometastasen	N = 158	N = 161	
Unbekannt**	N = 128	N = 114	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration“			
Mikrometastasen und Ulzeration	N = 64	N = 79	0,757
Mikrometastasen und keine Ulzeration	N = 87	N = 78	
Makrometastasen und Ulzeration	N = 58	N = 58	
Makrometastasen und keine Ulzeration	N = 100	N = 101	
Unbekannt**	N = 129	N = 116	
Subgruppenanalyse „Ethnische Zugehörigkeit“			
Weiß	N = 432	N = 427	0,208
Asiatisch	N = 6	N = 5	
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Europa / Israel	N = 330	N = 320	0,077
Andere	N = 108	N = 112	
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 405	N = 390	0,041
Zahl der Ereignisse, n (%)	157 (39)	221 (57)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI] [†]	n. e. [40,8 – n. e.]	17,2 [12,8 – 25,5]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,50 [0,41 – 0,61]; p < 0,001		
ECOG-Status = 1	N = 33	N = 41	
Zahl der Ereignisse, n (%)	9 (27)	26 (63)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI] [†]	n. e. [n. e. – n. e.]	10,9 [5,6 – 17,4]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,16 [0,07 – 0,41]; p < 0,001		
ECOG-Status unbekannt	N = 0	N = 1	

Subgruppenanalyse: Rezidivfreies Überleben	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
<p>* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell</p> <p>† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64)</p> <p>‡ Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervall geschätzt nach Cox-Regressionsmodell; p-Wert gemäß Log-Rank-Test (stratifiziert; einseitig)</p> <p>§ Die Effekte hinsichtlich RFS wurden auch in allen Subgruppen nach der neueren AJCC8-Klassifikation festgestellt (54, 58)</p> <p>** „unbekannt“ beinhaltet u. a. TNM-Klassifikation N2c, d. h. keine regionären Lymphknotenmetastasen (n = 18 vs. 16), und N3, d. h. keine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen (n = 110 vs. 97).</p> <p>Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>			

Tabelle 4-44: Subgruppenanalysen für „Fernmetastasenfreies Überleben“

Subgruppenanalyse: Fernmetastasenfreies Überleben	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 353	N = 359	0,550
≥ 65 Jahre	N = 85	N = 73	
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 243	N = 239	0,732
Weiblich	N = 195	N = 193	
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 397	N = 395	0,553
V600K	N = 41	N = 37	
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC7 bei Screening“			
IIIa	N = 83	N = 71	0,864
IIIb	N = 169	N = 187	
IIIc	N = 181	N = 166	
Unbekannt	N = 5	N = 8	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse“			
Mikrometastasen	N = 152	N = 157	0,825
Makrometastasen	N = 158	N = 161	
Unbekannt**	N = 128	N = 114	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration“			
Mikrometastasen und Ulzeration	N = 64	N = 79	0,525
Mikrometastasen und keine Ulzeration	N = 87	N = 78	
Makrometastasen und Ulzeration	N = 58	N = 58	
Makrometastasen und keine Ulzeration	N = 100	N = 101	
Unbekannt**	N = 129	N = 116	
Subgruppenanalyse „Ethnische Zugehörigkeit“			
Weiß	N = 432	N = 427	0,648
Asiatisch	N = 6	N = 5	
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Europa / Israel	N = 330	N = 320	0,243
Andere	N = 108	N = 112	
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 405	N = 390	0,315
ECOG-Status = 1	N = 33	N = 41	
ECOG-Status unbekannt	N = 0	N = 1	
* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell			
** „unbekannt“ beinhaltet u. a. TNM-Klassifikation N2c, d. h. keine regionären Lymphknotenmetastasen (n = 18 vs. 16), und N3, d. h. keine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen (n = 110 vs. 97).			
Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7 th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group			

Tabelle 4-45: Subgruppenanalysen für „Rezidivfreiheit“

Subgruppenanalyse: Rezidivfreiheit	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 353	N = 359	0,270
≥ 65 Jahre	N = 85	N = 73	
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 243	N = 239	0,294
Weiblich	N = 195	N = 193	
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 397	N = 395	0,899
V600K	N = 41	N = 37	
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC7 bei Screening“			
IIIa	N = 83	N = 71	0,700
IIIb	N = 169	N = 187	
IIIc	N = 181	N = 166	
Unbekannt	N = 5	N = 8	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse“			
Mikrometastasen	N = 152	N = 157	0,640
Makrometastasen	N = 158	N = 161	
Unbekannt**	N = 128	N = 114	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration“			
Mikrometastasen und Ulzeration	N = 64	N = 79	0,848
Mikrometastasen und keine Ulzeration	N = 87	N = 78	
Makrometastasen und Ulzeration	N = 58	N = 58	
Makrometastasen und keine Ulzeration	N = 100	N = 101	
Unbekannt**	N = 129	N = 116	
Subgruppenanalyse „Ethnische Zugehörigkeit“			
Weiß	N = 432	N = 427	0,211
Asiatisch	N = 6	N = 5	
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Europa / Israel	N = 330	N = 320	0,076
Andere	N = 108	N = 112	
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 405	N = 390	0,041
Zahl der Ereignisse, n (%)	156 (39)	220 (56)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [40,8 – n. e.]	17,2 [12,8 – 27,5]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,50 [0,41 – 0,61]; p < 0,001		
ECOG-Status = 1	N = 33	N = 41	
Zahl der Ereignisse, n (%)	9 (27)	26 (63)	
Mediane Überlebenszeit [95%-KI]†	n. e. [n. e. – n. e.]	10,9 [5,6 – 17,4]	
Hazard Ratio [95%-KI]‡	0,16 [0,07 – 0,41]; p < 0,001		
ECOG-Status unbekannt	N = 0	N = 1	

Subgruppenanalyse: Rezidivfreiheit	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
<p>* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell</p> <p>† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64)</p> <p>‡ Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervall geschätzt nach Cox-Regressionsmodell; p-Wert gemäß Log-Rank-Test (stratifiziert; einseitig)</p> <p>** „unbekannt“ beinhaltet u. a. TNM-Klassifikation N2c, d. h. keine regionären Lymphknotenmetastasen (n = 18 vs. 16), und N3, d. h. keine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen (n = 110 vs. 97).</p> <p>Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht</p>			

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für „Rezidivrate“

Subgruppenanalyse: Rezidivrate	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
Subgruppenanalyse „Alter“			
< 65 Jahre	N = 353	N = 359	0,224
≥ 65 Jahre	N = 85	N = 73	
Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 243	N = 239	0,398
Weiblich	N = 195	N = 193	
Subgruppenanalyse „BRAF-V600-Mutationsstatus“			
V600E	N = 397	N = 395	0,908
V600K	N = 41	N = 37	
Subgruppenanalyse „Krankheitsstadium nach AJCC7 bei Screening“			
IIIa	N = 83	N = 71	0,963
IIIb	N = 169	N = 187	
IIIc	N = 181	N = 166	
Unbekannt	N = 5	N = 8	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse“			
Mikrometastasen	N = 152	N = 157	0,769
Makrometastasen	N = 158	N = 161	
Unbekannt**	N = 128	N = 114	
Subgruppenanalyse „Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration“			
Mikrometastasen und Ulzeration	N = 64	N = 79	0,600
Mikrometastasen und keine Ulzeration	N = 87	N = 78	
Makrometastasen und Ulzeration	N = 58	N = 58	
Makrometastasen und keine Ulzeration	N = 100	N = 101	
Unbekannt**	N = 129	N = 116	
Subgruppenanalyse „Ethnische Zugehörigkeit“			
Weiß	N = 432	N = 427	0,317
Asiatisch	N = 6	N = 5	
Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Europa / Israel	N = 330	N = 320	0,052
Andere	N = 108	N = 112	
Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn“			
ECOG-Status = 0	N = 405	N = 390	0,059
ECOG-Status = 1	N = 33	N = 41	
ECOG-Status unbekannt	N = 0	N = 1	
* berechnet mittels Logistischer Regression, mit dem Faktor Behandlungsgruppe, sowie dem jeweiligen Subgruppenfaktor und dem entsprechenden Interaktionsterm (Behandlungsgruppe * Subgruppenfaktor) im Modell			
** „unbekannt“ beinhaltet u. a. TNM-Klassifikation N2c, d. h. keine regionären Lymphknotenmetastasen (n = 18 vs. 16), und N3, d. h. keine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makrometastasen (n = 110 vs. 97).			
Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7 th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group			

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen zu „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS); VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert“: p-Werte zu Interaktionstests

Subgruppen-Interaktionstests: Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte im VAS-Score) ¹	p-Wert*	
	Erstmaliger Abfall	Definitiver Abfall [†]
Alter: < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre	0,979	0,929
Geschlecht: Männlich / weiblich	0,805	0,962
BRAF-V600-Mutationsstatus: V600E / V600K	0,772	0,565
Krankheitsstadium nach AJCC7 bei Screening: IIIA / IIIB / IIIC	0,744	0,771
Lymphknoten-Metastasenmasse: Mikrometastasen / Makrometastasen	0,255	0,609
Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration: Mikrometastasen und Ulzeration / Mikrometastasen und keine Ulzeration / Makrometastasen und Ulzeration / Makrometastasen und keine Ulzeration	0,075	0,606
Ethnische Zugehörigkeit: Weiß / Asiatisch	0,575	0,984
Geographische Region: Europa und Israel / Andere	0,031	0,437
ECOG-PS zu Studienbeginn: ECOG-PS = 0 / ECOG-PS = 1	0,708	0,645

¹ nach einem medianen Follow-up zum EQ-5D VAS von 32,7 Monaten im Kombinationstherapie-Arm bzw. 28,3 Monaten im Placebo-Arm

* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard Modell, p-Wert gemäß Log-Rank-Test (stratifiziert; einseitig)

[†] Ein definitiver VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte lag vor, wenn die Verminderung um mindestens 10 Punkte durchgängig im weiteren Studienverlauf bestehen blieb, d. h. die Grenze von 10 Punkten bzgl. der VAS-Verschlechterung nicht mehr unterschritten wurde.

Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; VAS, visuelle Analogskala

Tabelle 4-48: Subgruppenanalysen zu „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS); Abfall der VAS um ≥ 10 Punkte“: Ergebnisse zu Subgruppen mit p-Wert zum Interaktionstest $< 0,05$

Subgruppenanalyse: Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung (≥ 10 Punkte im VAS-Score) in Monaten	Dabrafenib + Trametinib (N = 438)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung: Subgruppenanalyse „Geographische Region“			
Europa / Israel	N = 330	N = 320	0,031
Zahl der Ereignisse, n (%)	130 (39)	90 (28)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [23,5 – n. e.]	n. e. [29,5 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	1,19 [0,91 – 1,56]; p = 0,220		
Andere	N = 108	N = 112	0,031
Zahl der Ereignisse, n (%)	34 (31)	40 (36)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [33,8 – n. e.]	35,1 [16,7 – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	0,66 [0,41 – 1,04]; p = 0,073		
* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell			
[†] Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64)			
[‡] Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervall geschätzt nach Cox-Regressionsmodell; p-Wert gemäß Log-Rank-Test (stratifiziert; einseitig)			
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, visuelle Analogskala			

Tabelle 4-49: Subgruppenanalyse zur „Verträglichkeit“: p-Werte zu Interaktionstests

Therapie-Subgruppe-Interaktionstests: Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten	p-Wert*		
	Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	Schwerwiegende UE	Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten
Alter: < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre	0,520	0,039	0,863
Geschlecht: Männlich / weiblich	0,005	0,014	0,135
BRAF-V600-Mutationsstatus: V600E / V600K	0,122	0,236	0,884
Krankheitsstadium nach AJCC7 bei Screening: IIIA / IIIB / IIIC	0,974	0,760	0,375
Lymphknoten-Metastasenmasse: Mikrometastasen / Makrometastasen	0,461	0,470	0,470
Lymphknoten-Metastasenmasse und primäre Tumorulzeration: Mikrometastasen und Ulzeration / Mikrometastasen und keine Ulzeration / Makrometastasen und Ulzeration / Makrometastasen und keine Ulzeration	0,445	0,954	0,658
Ethnische Zugehörigkeit: Weiß / Asiatisch	0,642	0,999	0,985
Geographische Region: Europa und Israel / Andere	0,488	0,063	0,833
ECOG-PS zu Studienbeginn: ECOG-PS = 0 / ECOG-PS = 1	0,289	0,299	0,632
* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell; p-Wert gemäß Log-Rank-Test (stratifiziert; einseitig) Abkürzungen: AJCC7, American Joint Committee on Cancer 7 th edition; BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status; UE, unerwünschtes Ereignis			

Tabelle 4-50: Subgruppenanalyse zur „Verträglichkeit“: Ergebnisse zu Subgruppen mit p-Wert zum Interaktionstest < 0,05

Subgruppenanalyse: Zeit bis zum ersten Ereignis in Monaten	Dabrafenib + Trametinib (N = 435)	Placebo (N = 432)	Interaktionstest (p-Wert)*
Zeit bis zum ersten CTCAE-Grad ≥3-Ereignis: Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 242	N = 238	0,005
Zahl der Ereignisse, n (%)	89 (37)	40 (17)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	2,43 [1,67 – 3,54]; p < 0,001		
Weiblich	N = 193	N = 194	0,005
Zahl der Ereignisse, n (%)	92 (48)	21 (11)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [5,5 – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	5,55 [3,44 – 8,93]; p < 0,001		
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE: Subgruppenanalyse „Alter“			
Alter < 65 Jahre	N = 350	N = 359	0,039
Zahl der Ereignisse, n (%)	126 (36)	30 (8)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	4,83 [3,24 – 7,19]; p < 0,001		
Alter ≥ 65 Jahre	N = 85	N = 73	0,039
Zahl der Ereignisse, n (%)	29 (34)	14 (19)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	2,22 [1,16 – 4,23]; p = 0,012		
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE: Subgruppenanalyse „Geschlecht“			
Männlich	N = 242	N = 238	0,014
Zahl der Ereignisse, n (%)	81 (33)	31 (13)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	2,85 [1,88 – 4,32]; p < 0,001		
Weiblich	N = 193	N = 194	0,014
Zahl der Ereignisse, n (%)	74 (38)	13 (7)	
Mediane Zeit bis zum Ereignis [95%-KI] [†]	n. e. [n. e. – n. e.]	n. e. [n. e. – n. e.]	
Hazard Ratio [95%-KI] [‡]	6,93 [3,83 – 12,56]; p < 0,001		
* berechnet mittels Cox-Proportionalem Hazard-Modell			
† Angabe in Monaten, geschätzt mit Hilfe der Brookmeyer-Crowley-Methode (64)			
‡ Hazard Ratios und 95%-Konfidenzintervall geschätzt nach Cox-Regressionsmodell; p-Wert gemäß Log-Rank-Test (stratifiziert; einseitig)			
Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht			

Tabelle 4-51: Subgruppenanalyse zur Verträglichkeit: Schwere UE und schwerwiegende UE nach Geschlecht (im PT \geq 2% in mindestens einer Subgruppe)

Subgruppenanalyse: Verträglichkeit	Männlich		Weiblich	
	Dabrafenib + Trametinib (N = 242)	Placebo (N = 238)	Dabrafenib + Trametinib (N = 193)	Placebo (N = 194)
CTCAE-Grad \geq 3 (n, %)	89 (37)	40 (17)	92 (48)	21 (11)
- Fieber	15 (6)	1 (<1)	8 (4)	1 (<1)
- Fatigue	8 (3)	0	11 (6)	1 (<1)
- Übelkeit	1 (<1)	0	3 (2)	0
- Kopfschmerzen	3 (1)	0	3 (2)	0
- Schüttelfrost	4 (2)	0	2 (1)	0
- Diarrhoe	1 (<1)	1 (<1)	3 (2)	0
- Erbrechen	0	0	4 (2)	0
- ALAT erhöht	11 (5)	0	5 (3)	1 (<1)
- ASAT erhöht	10 (4)	0	6 (3)	1 (<1)
- Gamma-GT erhöht	4 (2)	0	3 (2)	1 (<1)
- Hypertonie	14 (6)	4 (2)	11 (6)	4 (2)
- Neutropenie	5 (2)	0	13 (7)	0
- Hypotonie	1 (<1)	0	3 (2)	0
- Hyperglykämie	4 (2)	1 (<1)	2 (1)	0
- Zellulitis	0	2 (<1)	5 (3)	0
- Hypokaliämie	1 (<1)	0	3 (2)	0
- Lymphozytopenie	1 (<1)	0	3 (2)	0
- Hyponatriämie	1 (<1)	0	5 (3)	0
- Lungenembolie	2 (<1)	1 (<1)	3 (2)	1 (<1)
- Sepsis	1 (<1)	0	3 (2)	0
SUE (n, %)	81 (33)	31 (13)	74 (38)	13 (7)
- Fieber	33 (14)	2 (<1)	34 (18)	2 (1)
- Ejektionsfraktion reduziert	8 (3)	5 (2)	5 (3)	0
- Erysipel	6 (2)	0	2 (1)	1 (<1)
- Schüttelfrost	5 (2)	0	8 (4)	0
- Zellulitis	0	1 (<1)	5 (3)	0
- Hypotonie	2 (<1)	0	4 (2)	0
- Chorioretinopathie	2 (<1)	0	3 (2)	0
- Lungenembolie	0	0	3 (2)	1 (<1)
- Sepsis	1 (<1)	0	3 (2)	0
- Erbrechen	1 (<1)	0	3 (2)	0

* Der komplette Datensatz (alle schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3) und schwerwiegenden UE nach Geschlecht und PT) kann dem Anhang 4-G (Tabelle 4-82, Tabelle 4-83, Tabelle 4-84, Tabelle 4-85) entnommen werden.
Abkürzungen: SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Abbildung A:

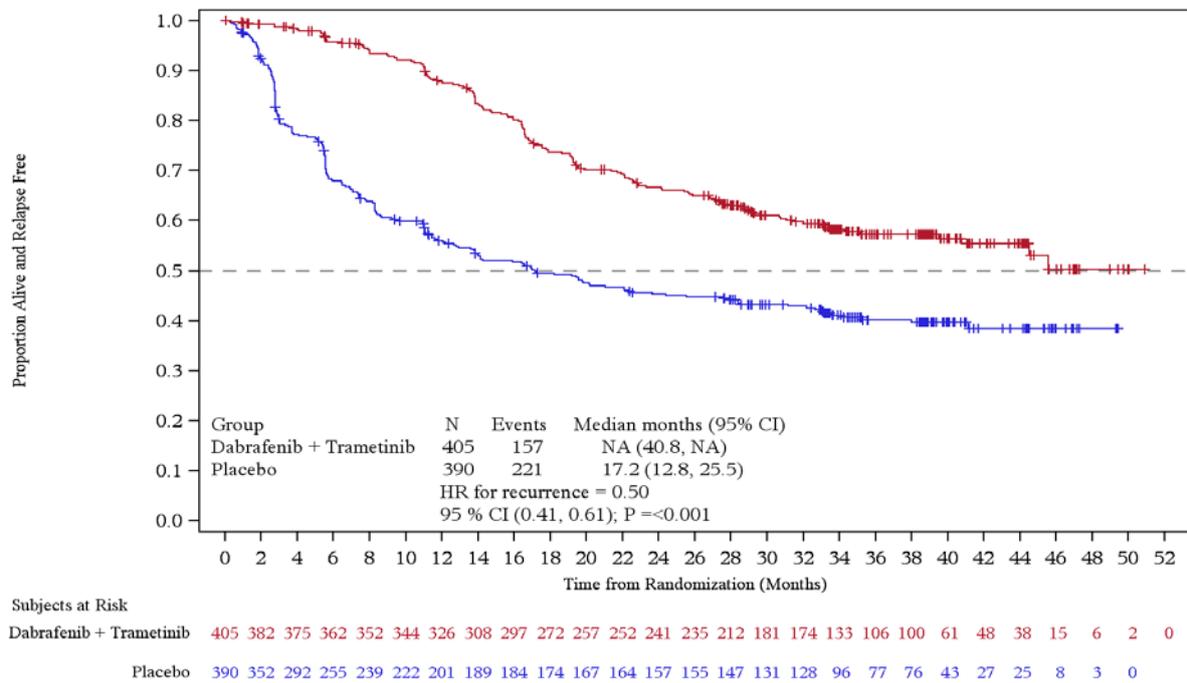


Abbildung B:

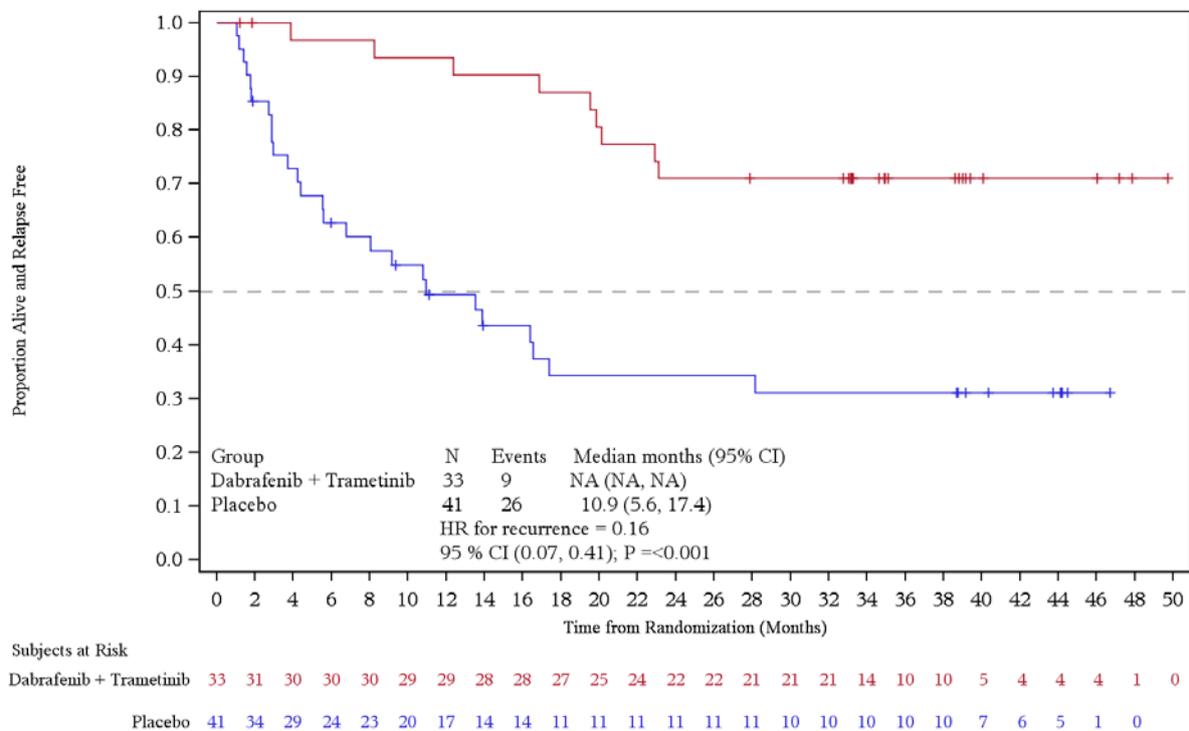


Abbildung 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn: 0 (Abbildung A) / 1 (Abbildung B)“

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten, NA, nicht erreicht

Abbildung A:

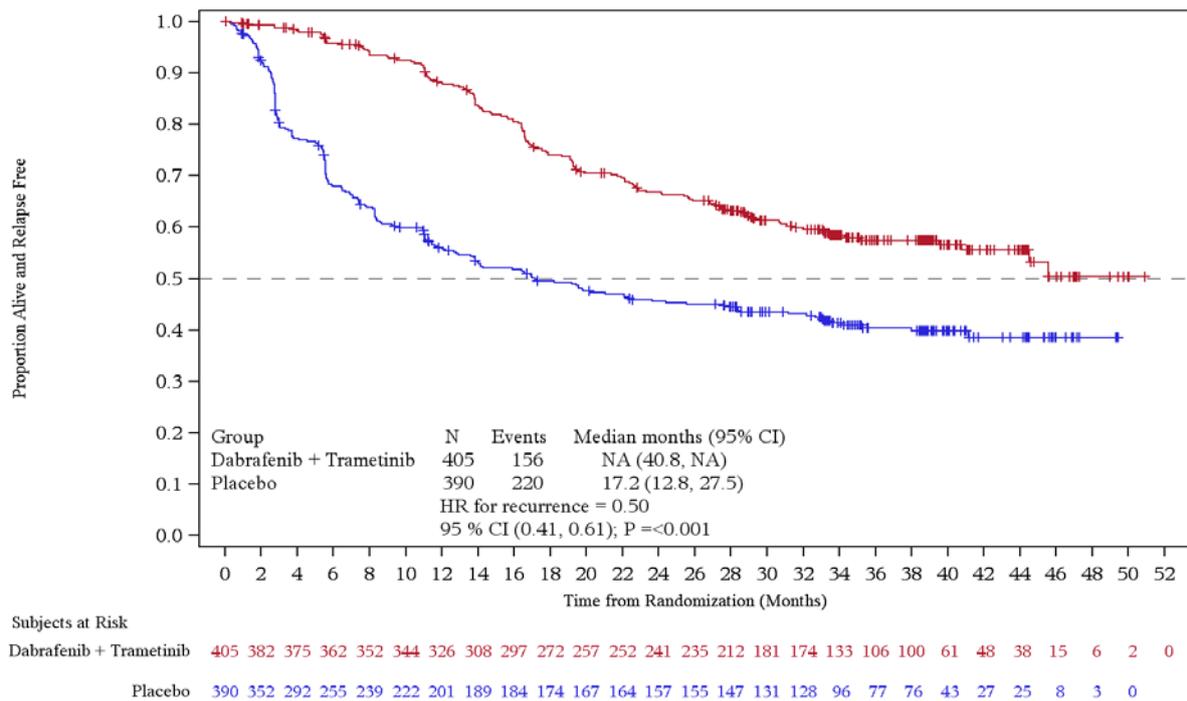


Abbildung B:

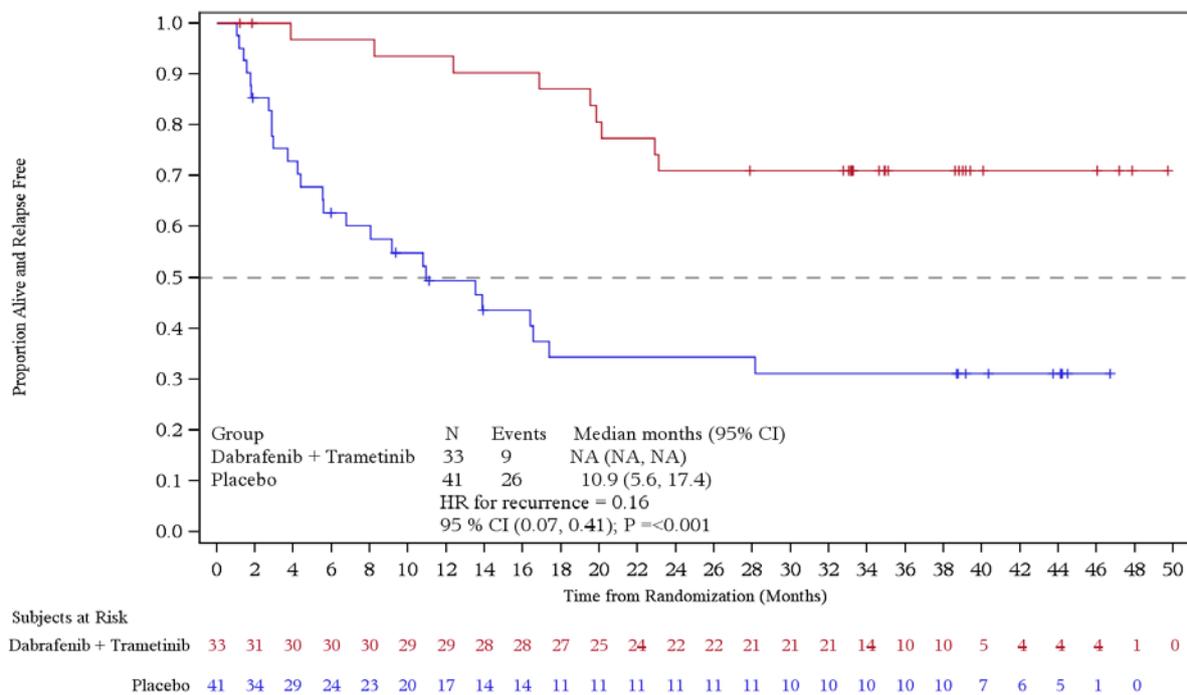
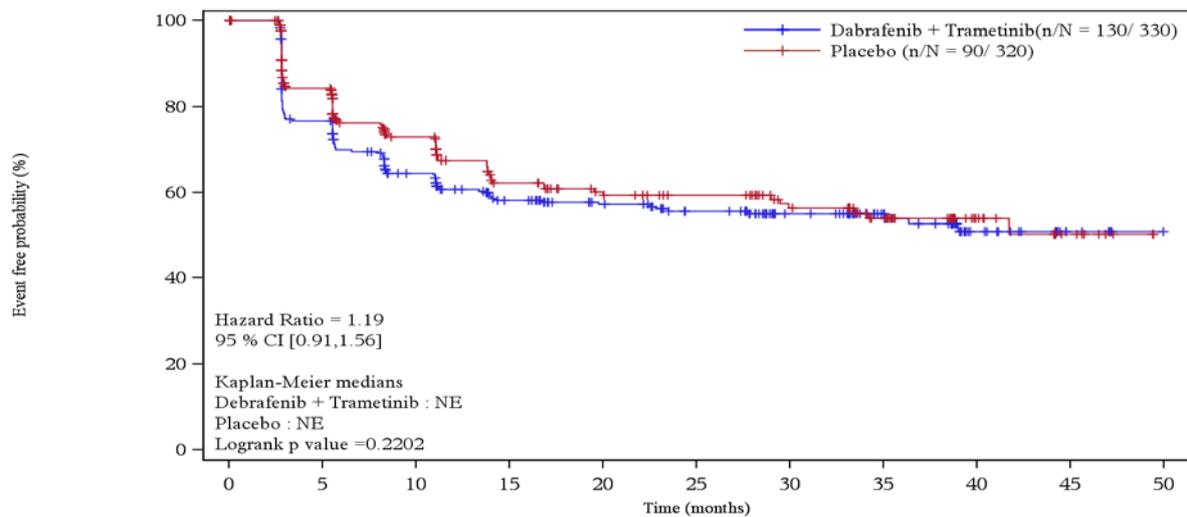


Abbildung 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse “ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn: 0 (Abbildung A)/ 1 (Abbildung B)“

HR, Hazard Ratio; CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NA, nicht erreicht

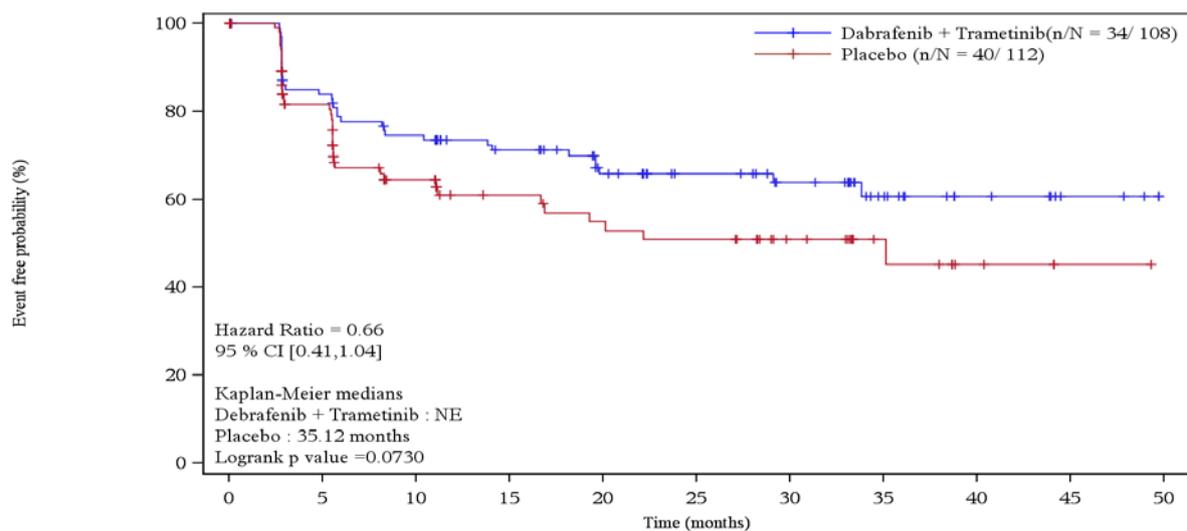
Abbildung A:



No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	330	228	173	133	114	100	74	52	20	6	0
Placebo	320	195	124	91	78	70	57	41	19	8	0

Abbildung B:



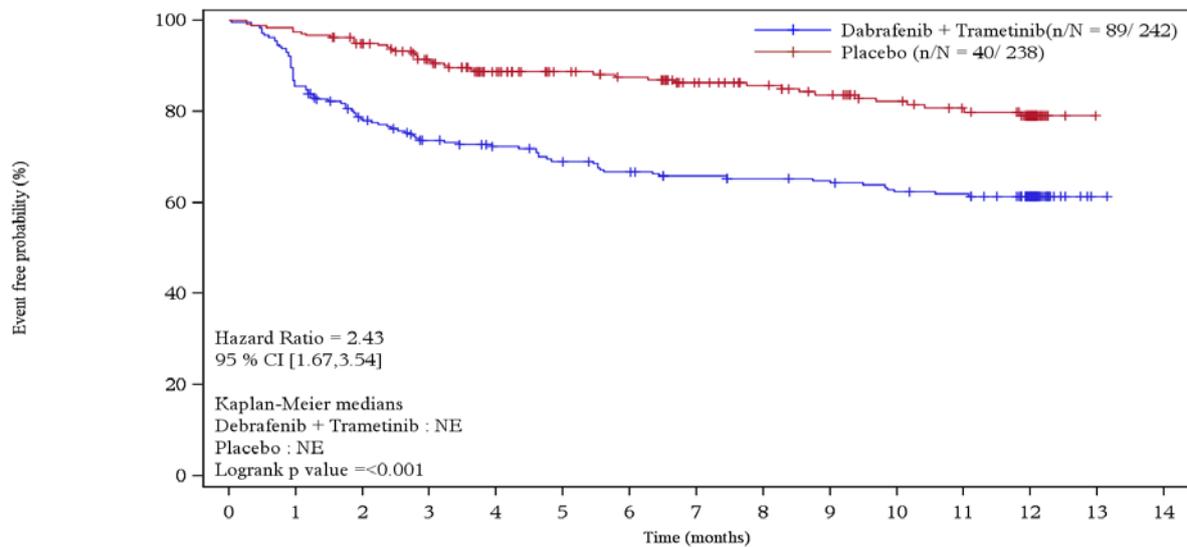
No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	108	82	71	59	47	37	30	17	9	4	0
Placebo	112	70	42	31	27	25	17	9	4	1	0

Abbildung 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Erster VAS-Abfall um ≥ 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „Geographische Region: Europa und Israel (Abbildung A)/ Andere (Abbildung B)“

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

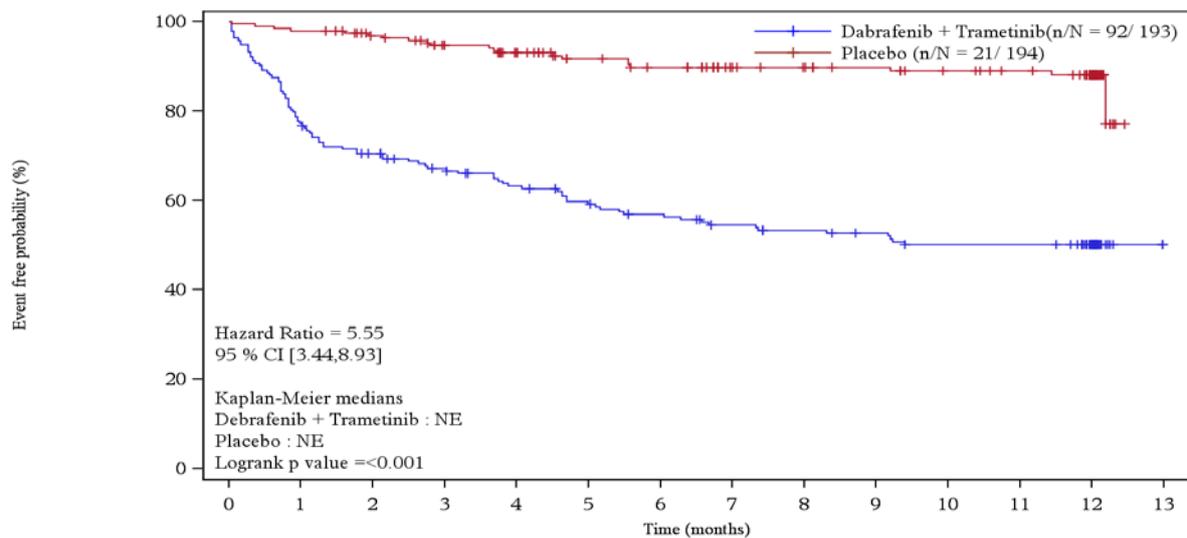
Abbildung A:



No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	242	207	183	166	158	149	143	137	134	132	126	124	86	1	0
Placebo	238	232	221	200	176	161	154	137	129	121	111	105	74	0	0

Abbildung B:



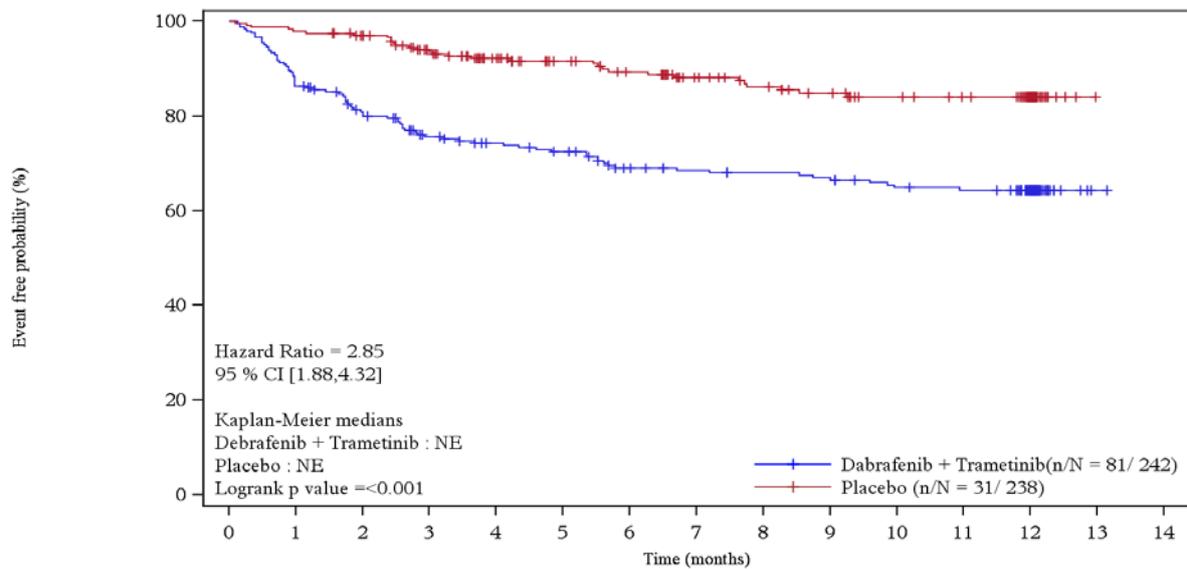
No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	193	149	133	122	112	103	97	90	86	83	78	78	55	0
Placebo	194	190	180	167	155	141	135	121	118	114	109	105	72	0

Abbildung 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „Geschlecht: Männlich (Abbildung A)/ Weiblich (Abbildung B)“

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

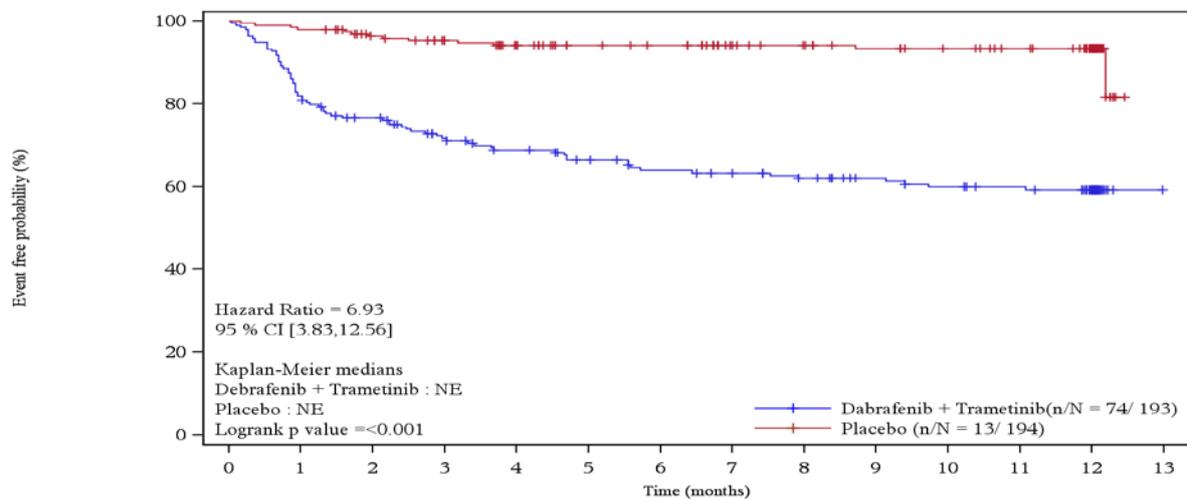
Abbildung A:



No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	242	209	189	169	160	154	140	135	132	130	123	121	86	1	0
Placebo	238	233	226	205	181	165	155	137	129	122	114	110	81	0	0

Abbildung B:



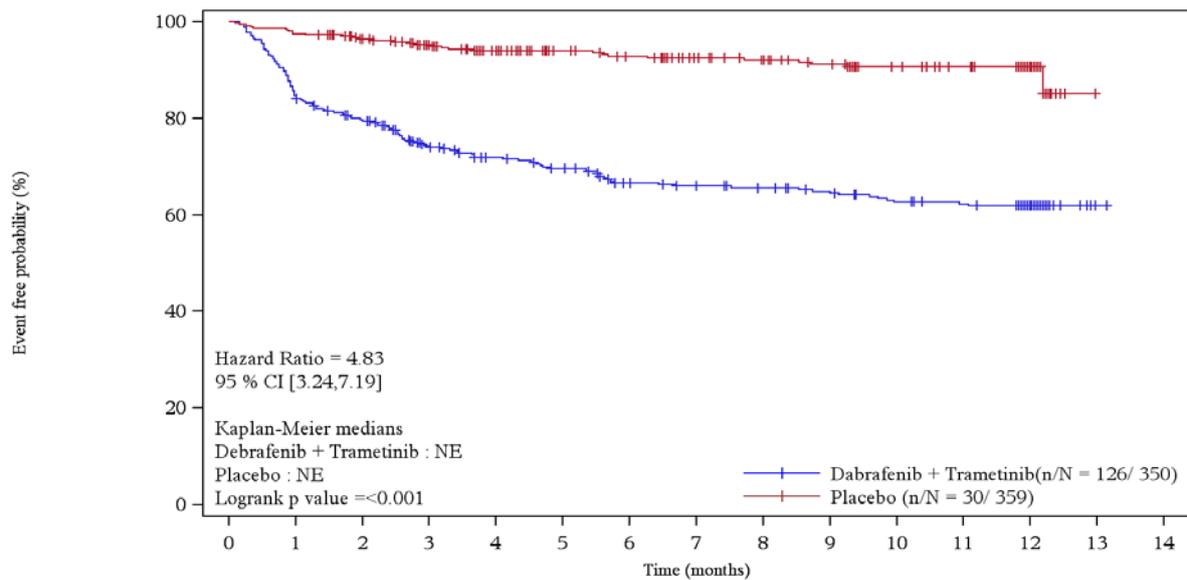
No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	193	158	143	127	118	110	103	99	94	87	83	80	61	0
Placebo	194	190	178	168	157	146	143	128	124	119	115	110	76	0

Abbildung 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „Geschlecht: Männlich (Abbildung A)/ Weiblich (Abbildung B)“

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

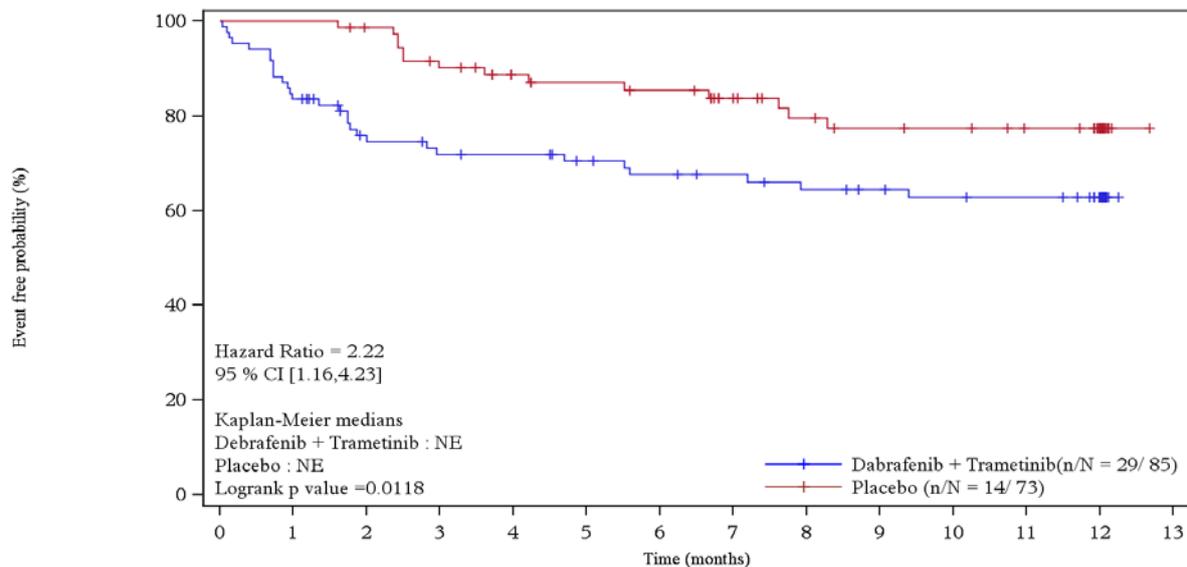
Abbildung A:



No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	350	296	274	242	225	215	197	190	185	178	169	165	120	1	0
Placebo	359	350	334	310	282	258	247	222	215	206	195	189	138	0	0

Abbildung B:



No. of patients still at Risk

Dabrafenib + Trametinib	85	71	58	54	53	49	46	44	41	39	37	36	27	0
Placebo	73	73	70	63	56	53	51	43	38	35	34	31	19	0

Abbildung 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis – Kaplan-Meier-Kurven: Subgruppenanalyse „<65 Jahre (Abbildung A)/ ≥65 Jahre (Abbildung B)“

CI, Konfidenzintervall; N, Zahl der Patienten; NE, nicht erreicht

Von den dargestellten Subgruppenanalysen waren die folgenden hinsichtlich der beiden Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ a priori geplant:

- BRAF-V600-Mutationsstatus
- Krankheitsstadium
- Geschlecht
- Alter beim Screening
- Ethnische Zugehörigkeit
- Geographische Region
- Lymphknotenmetastasenmasse
- Lymphknotenmetastasenmasse und primäre Tumorulzeration

Zu den zentralen Sicherheitsdaten waren die folgenden Subgruppenanalysen a priori vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Ethnische Zugehörigkeit

Die übrigen, oben dargestellten Subgruppenanalysen wurden aus Gründen der formalen Vollständigkeit post hoc veranlasst.

Die Auswahl der Altersgrenzen für die Subgruppen „< 65 Jahre“ und „≥ 65 Jahre“ basierte auf analogen Einteilungen in den Fachinformationen zu Dabrafenib und Trametinib in den Abschnitten 4.2 und 4.8 (8, 9).

Die Interaktionstests ergaben beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ keine Effektmodifikationen (p -Wert $< 0,05$) (Tabelle 4-42). Beim primären Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ waren unterschiedliche Effekte nur beim Subgruppenmerkmal „ECOG-PS zu Studienbeginn“ ($p = 0,041$) festzustellen (Tabelle 4-43). Dennoch war bei isolierter Betrachtung der Subgruppe „ECOG-PS = 0“ die Hazard Ratio mit 0,50 (95%-KI [0,41 – 0,61]; $p < 0,001$) nur unwesentlich gegenüber dem Gesamtkollektiv (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p < 0,001$) verändert. Die Subgruppe „ECOG-PS = 1“ fiel bei kleiner Fallzahl ($n = 74$) durch eine Hazard Ratio von 0,16 (95%-KI [0,07 – 0,41]; $p < 0,001$) auf.

Bei den übrigen Endpunkten zeigten sich p -Werte $< 0,05$ zur Frage des Vorliegens von Effektmodifikationen in den Interaktionstests bzgl. der Subgruppenmerkmale zu den folgenden Endpunkten:

- Rezidivfreiheit: ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn ($p = 0,041$) (Tabelle 4-45)

- Abfall des EQ-5D VAS-Scores um ≥ 10 Punkte: Geographische Region Europa und Israel versus Andere ($p = 0,031$) (Tabelle 4-47, Tabelle 4-48)
- Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3): Geschlecht ($p = 0,005$) (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50)
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis: Alter ($p = 0,039$) und Geschlecht ($p = 0,014$) (Tabelle 4-49, Tabelle 4-50)

Bei den Subgruppenanalysen zum Geschlecht lagen die p-Werte in den Interaktionstests zu schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen somit jeweils unter 0,05. Jedoch zeigte sich hinsichtlich des nach Preferred Terms (PT) im Kombinationstherapie-Arm am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisses keine einheitliche Effektrichtung: Fieber trat als CTCAE-Grad ≥ 3 -Ereignis häufiger bei Männern als bei Frauen auf (6% vs. 4%), während die Tendenz bei den schwerwiegenden Fieber-Ereignissen gegenläufig war (Männer 14% vs. Frauen 18%) (Tabelle 4-51). Auch hinsichtlich Schüttelfrost war keine einheitliche Effektrichtung festzustellen: Männer vs. Frauen: CTCAE-Grad ≥ 3 -Ereignisse 2% vs. 1%; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 4% vs. 6%. Die Subgruppenanalysen zum Alter ergaben im Interaktionstest zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen p-Wert $< 0,05$. Aufgrund der geringen Fallzahlen, d. h. 85 Patienten ≥ 65 Jahre im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 73 Patienten ≥ 65 Jahre im Placebo-Arm, führten bereits wenige zusätzliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse im Placebo-Arm dazu, dass zunächst der Eindruck einer vergleichsweise günstigeren Verträglichkeit von Dabrafenib + Trametinib in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre entsteht. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten jedoch unter Dabrafenib + Trametinib in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre gleich häufig wie in der Altersgruppe < 65 Jahre auf (34% vs. 36% der Patienten).

Generell ist zu beachten, dass die in den Interaktionstests beobachteten Signifikanzen vermutlich weniger auf das tatsächliche Vorliegen effektmodifizierender Eigenschaften als vielmehr auf die große Zahl an statistischen Tests, reduzierte Stichprobenumfänge sowie Ungleichgewichte zwischen den Subgruppen zurückzuführen sind, die bekanntermaßen die Wahrscheinlichkeit für Zufallsbefunde erhöhen. So beruhen signifikante Ergebnisse in Interaktionstests häufig nur auf quantitativen Unterschieden im Ausmaß des Behandlungseffekts, die aber meist zufallsbedingt und in der Regel klinisch irrelevant sind (81).

Auf Basis der konsistenten Ergebnisse der dargestellten Subgruppenanalysen bezieht sich die Bewertung des Zusatznutzens von Dabrafenib und Trametinib auf die Gesamtpopulation.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Bewertung beruht auf der randomisierten placebokontrollierten Phase-III-Studie COMBI-AD (BRF115532/DRB436F2301), in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (adäquat abgebildet durch den Placebo-Arm) bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600E/K-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom untersucht wurden. Auf Basis des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 und eines zusätzlichen, von der Europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) angeforderten Datenschnittes bzgl. der Endpunkte rezidivfreies Überleben (RFS) und fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) vom 30. April 2018 lassen sich die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2):

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der wichtigste sekundäre Endpunkt („key secondary endpoint“) der COMBI-AD-Studie. Bis zum geplanten Datenschnitt vom 30. Juni 2017 verbesserte sich die 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter Dabrafenib + Trametinib auf 86% (95%-KI [82 – 89%]) gegenüber 77% im Placebo-Arm (95%-KI [72 – 81%]). Die Mortalität konnte unter Dabrafenib + Trametinib um 43% gegenüber Placebo zum Niveau $p = 0,05$ signifikant reduziert werden (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; $p = 0,0006$). Der Median des Gesamtüberlebens war noch nicht erreicht. Da die O’Brien-Fleming-Grenze für eine vorzeitige Beendigung nicht überschritten wurde, läuft die Studie weiter.

Mittels stratifizierter multivariater Cox-Regressionsanalyse wurde das Ergebnis zum Gesamtüberleben hinsichtlich zentraler prognostischer Einflussfaktoren (Geschlecht, Stadium des Primärtumors [T1, T2, T3, T4], Tumorulzeration, Lymphknotenstaging [N1, N2, N3], In-Transit-Metastase, Melanom-Subtyp [superfiziell ausbreitend, nodulär, andere]) adjustiert. Dabei zeigte sich eine mit 48% nochmals verbesserte relative Reduktion der Mortalität (HR 0,52; 95%-KI [0,37 – 0,73]; $p < 0,001$).

Rezidivfreies Überleben

In der COMBI-AD-Studie reduzierte Dabrafenib + Trametinib das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko signifikant um 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$). Zum Zeitpunkt des vorab definierten Datenschnitts am 30. Juni 2017 wurde bei 166 von 438 Patienten (38%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 248 von 432 Patienten (57%) im Placebo-Arm mindestens eines der vorab definierten Ereignisse zum primären Endpunkt (lokales/regionales Rezidiv, Fernmetastase, zweites primäres Melanom oder Tod) beobachtet. Der Median des rezidivfreien Überlebens war zu diesem Zeitpunkt im Dabrafenib + Trametinib-Arm noch nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 16,6 Monaten (95%-KI [12,7 – 22,1]). Der klare Vorteil für die Kombinationstherapie ist zudem aus der deutlich verbesserten Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren ersichtlich: 58% (95%-KI [54 – 64%]) versus 39% (95%-KI [35 – 44%]) im Placebo-Arm.

Der von der EMA angeforderte zusätzliche Datenschnitt vom 30. April 2018 bestätigte diese Ergebnisse nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm:

- HR zum rezidivfreien Überleben: 0,49; 95%-KI [0,40 – 0,59].
- Rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren im Kombinationstherapie-Arm 59% (95%-KI [55 – 64%]) versus 40% (95%-KI [35 – 45%]) im Placebo-Arm.

Fernmetastasenfreies Überleben

Fernmetastasen sind von zentraler Bedeutung für die Prognose von Patienten mit Melanom. In der COMBI-AD-Studie konnte mit Dabrafenib + Trametinib das Fernmetastasen- und Mortalitätsrisiko um 49% (HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$) reduziert werden. Im Dabrafenib + Trametinib-Arm wurden Fernmetastasen bei 106 von 438 Patienten (24%) festgestellt, während im Placebo-Arm 150 von 432 Patienten (35%) von diesem einschneidenden Ereignis betroffen waren. Das Ergebnis für diesen Endpunkt war von der Morbidität bestimmt; Todesfälle hatten mit 4 versus 2 Ereignissen kaum eine Bedeutung für das Eintreten dieses sekundären Endpunkts.

Gemäß dem Kaplan-Meier-Schätzer steigt die Wahrscheinlichkeit für ein fernmetastasenfreies 3-Jahresüberleben unter Dabrafenib + Trametinib auf 71% (95%-KI [66 – 76%]) gegenüber 57% (95%-KI [52 – 63%]) im Placebo-Arm.

Analog zum rezidivfreien Überleben bestätigte der von der EMA angeforderte zusätzliche Datenschnitt vom 30. April 2018 hinsichtlich des fernmetastasenfreien Überlebens ebenfalls die Ergebnisse des früheren, geplanten Datenschnitts:

- HR zum Fernmetastasen- und Mortalitätsrisiko: 0,53; 95%-KI [0,42 – 0,67].

- Rezidivfreies Überleben nach 3 Jahren im Kombinationstherapie-Arm 71% (95%-KI [67 – 76%]) versus 57% (95%-KI [52 – 62%]) im Placebo-Arm.

Rezidivfreiheit

In der COMBI-AD-Studie wurde die Rezidivfreiheit als sekundärer Endpunkt ausgewertet. Mindestens eines der mit dem Endpunkt Rezidivfreiheit erfassten Ereignisse lokale/regionale Rezidive, Fernmetastasen oder neues primäres Melanom trat bei 165 von 438 Patienten (38%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 247 von 432 Patienten (57%) im Placebo-Arm auf. Der Median für die Rezidivfreiheit wurde im Kombinationstherapie-Arm noch nicht erreicht und lag im Placebo-Arm bei 16,6 Monaten (95%-KI [12,7 – 22,3]). Die relative Risikoreduktion bei der Rezidivfreiheit lag bei 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,57]; $p < 0,001$).

Rezidivrate

Die Rezidivrate wurde zusätzlich zu den im Studienprotokoll definierten Endpunkten analysiert und war im Kombinationstherapie-Arm signifikant gegenüber dem Placebo-Arm reduziert (37,9%; 95%-KI [33,4 – 42,4] vs. 57,4%; 95%-KI [52,7; 62,1]; $p < 0,0001$). In Anbetracht der absoluten Reduktion um -20% (95%-KI [-26% – -13%]) zeigt sich, dass die Behandlung von bereits fünf Patienten mit einer adjuvanten Therapie mit Dabrafenib + Trametinib zur Vermeidung eines Rezidivs führt (Number needed to treat; NNT = 5).

Lebensqualität

Nach einer erfolgreichen kompletten Tumorresektion sind bei Melanom-Patienten keine tumorbedingten körperlichen Beschwerden zu erwarten, solange kein Rezidiv auftritt. Dementsprechend fehlt die Rationale, erkrankungsspezifische Lebensqualitätsfragebögen während der adjuvanten Therapie anzuwenden.

Die adjuvante Therapie mit Dabrafenib + Trametinib führt zu einer Verminderung des Rezidivrisikos. Folglich versterben nicht nur weniger Patienten an den Folgen des Melanomrezidivs, es kommt auch zur Vermeidung von im Rezidivfall auftretenden tumorbedingten Symptomen und Beschwerden. Ebenso werden die Belastungen durch die im Rezidivfall notwendigen Therapien (Operationen, Bestrahlungen, systemische Therapien) vermieden. Daher sind grundsätzlich therapie- sowie tumorbedingte Beeinträchtigungen der Lebensqualität ab dem Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs denkbar.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der COMBI-AD-Studie mit Hilfe des validierten EQ-5D-Fragebogens erhoben. Die ermittelten VAS-Scores zur Lebensqualität waren zu allen Erhebungszeitpunkten im Dabrafenib + Trametinib-Arm vergleichbar mit den VAS-Scores im Placebo-Arm.

Zudem erfolgte eine Auswertung der Ergebnisse zum VAS-Score auf Basis von Überlebenszeitanalysen, um den (geringen) Unterschieden der Beobachtungszeiten in den Behandlungarmen gerecht zu werden. Hinsichtlich der Zeiten bis zur Verschlechterung der Lebensqualität um 7 bzw. 10 Punkte zeigten sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Dabrafenib + Trametinib-Arm und dem Placebo-Arm (Median im Dabrafenib + Trametinib-Arm jeweils nicht erreicht versus jeweils 41,7 Monate im Placebo-Arm; HR jeweils 1,02; $p = 0,8720$ bzw. $p = 0,8921$).

Diese Ergebnisse bestätigen sich beim ECOG-Performance Status (ECOG-PS), dessen Verlauf ohne Endpunkt-Charakter erfasst und explorativ ausgewertet wurde: Im Kombinationstherapie-Arm kam es bei 44 Patienten (10%) zu einer definitiven Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens eine Kategorie im Vergleich zu 42 Patienten (10%) im Placebo-Arm (HR bzgl. der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung: 0,76; 95% KI [0,49 – 1,16]; $p = 0,193$).

Verträglichkeit

Die mediane Behandlungsdauer lag im Dabrafenib + Trametinib-Arm bei 11,0 Monaten und im Placebo-Arm bei 10,0 Monaten.

Insgesamt hatten 97% der Patienten unter der Kombinationstherapie und 88% der Patienten unter Placebo mindestens ein unerwünschtes Ereignis.

CTCAE-Grad 3/4-Ereignisse wurden bei 41% der mit Dabrafenib + Trametinib und 14% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einem CTCAE-Grad 3/4-Ereignis lag im Dabrafenib + Trametinib-Arm nur im Falle von Fieber (5% versus <1%), Fatigue (4% versus <1%), Hypertonus (6% versus 2%), Neutropenie (4% vs. 0) und erhöhten Leberwerten (AST und ALT jeweils 4% versus jeweils <1%) über einem Prozent.

Hinsichtlich des Auftretens von Zweitmalignomen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (kutane Plattenepithelkarzinome 6 versus 5 Patienten, nicht-kutane Malignome 5 versus 3 Patienten, neue primäre Melanome 1 versus 6 Patienten [jeweils Dabrafenib + Trametinib versus Placebo]).

Während der Behandlung verstarben 4 Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und ein Patient im Placebo-Arm (jeweils <1%). Die 4 Todesfälle unter Dabrafenib + Trametinib waren durch Erkrankungsprogression ($n = 3$) und eine Pneumonie ohne Kausalzusammenhang zur Studienmedikation ($n = 1$) bedingt.

Von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren 36% der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 10% der Patienten im Placebo-Arm betroffen. Der Unterschied war überwiegend durch Fieberereignisse bedingt (15% im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 1% im Placebo-Arm).

Aufgrund von unerwünschten Ereignissen wurde die Studienmedikation bei 114 von 435 Patienten (26%) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 12 von 432 Patienten (3%) im Placebo-Arm dauerhaft abgebrochen. Führende Gründe im Dabrafenib + Trametinib-Arm waren Fieber (9%), Schüttelfrost (4%), Fatigue (2%) und eine erhöhte Alaninaminotransferase (ALT: 2%) bzw. Aspartataminotransferase (AST: 1%).

Bei den Ereignissen von besonderem Interesse war Fieber mit 67% im Dabrafenib + Trametinib-Arm ebenfalls am häufigsten. Eine vollständige Erholung wurde bei den verschiedenen unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ähnlich häufig in den beiden Studienarmen erreicht.

Zusammenfassung

Die adjuvante Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib führt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um 53% ($p = 1,53 \cdot 10^{-14}$), einer zum Niveau $p = 0,05$ signifikanten Reduktion der Mortalität um 43% ($p = 0,0006$), einer geringeren Rezidivrate mit einer absoluten Risikoreduktion um 20% ($p < 0,0001$; NNT = 5) und einer Reduktion des Fernmetastasen- und Mortalitätsrisikos um 49% ($p < 0,001$). Der von der EMA angeforderte zweite Datenschnitt ergab nach einem Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm eine Reduktion des Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um 51% sowie des Fernmetastasen- und Mortalitätsrisikos um 47%. Unerwünschte Ereignisse waren meist gut kontrollierbar und von vorübergehender Natur. Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen, was darauf hinweist, dass die adjuvante Therapie keine signifikant spürbare zusätzliche Belastung für die Lebensqualität der Patienten bedeutete. Hinweise auf eine Verschlechterung des Gesundheitszustands (gemessen mittels ECOG-PS) unter der Dabrafenib + Trametinib-Therapie ergaben sich ebenfalls nicht.

4.3.2 Weitere Unterlagen

Nicht zutreffend.

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-52: 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 4-53: 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 4-54: 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 4-55: 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 4-56: 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 4-57: 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 4-58: 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 4-59: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der großen, multizentrischen Phase-III-Studie COMBI-AD, in der Wirksamkeit und Sicherheit der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (repräsentiert durch den Placebo-Arm) bei erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion untersucht wurde. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Recherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library bestätigt (siehe Abschnitt 4.3.1.1.2). Auch die Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register und Klinische Prüfungen PharmNet.Bund sowie über das ICTRP Search Portal ergab keine weiteren laufenden oder abgeschlossenen RCTs mit der Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.3.1.1.3).

Evidenzstufe

Bei der COMBI-AD-Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit der Evidenzstufe Ib. Da randomisierte kontrollierte Studien die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sollen diese – sofern verfügbar – vorzugsweise in die Nutzenbewertung einbezogen werden (11).

Studienqualität

Insgesamt weist die COMBI-AD-Studie eine hohe Ergebnissicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt, Prüfer und Patienten waren verblindet und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Die untersuchten

Endpunkte basierten auf standardisierten, objektivierbaren Parametern, die aufgrund der Verblindung nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers oder des Patienten beeinflusst werden konnten. Daher ist von einer unverzerrten, validen Erhebung der Endpunkte auszugehen. Insgesamt ist die Validität der herangezogenen Endpunkte somit als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

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

Fernmetastasenfreies Überleben

Die Analyse zum „Fernmetastasenfreien Überleben“ wurde wahrscheinlich durch eine informative Zensierung („informative censoring“) wegen der Zensierung von Patienten mit einem lokalen/regionalen Rezidiv oder einem zweiten primären Melanom bei fehlendem adäquatem Follow-up bzgl. Fernmetastasen beeinflusst. Eine Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups erfolgte bei 23% der Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 30% der Patienten im Placebo-Arm, während dies beim primären Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ nur auf 10% bzw. 8% der Patienten in den beiden Studienarmen zutraf. Da mehr Patienten im Placebo-Arm von einer Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups betroffen waren, wirkt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aber zu Ungunsten der Kombinationstherapie aus, so dass diese eher eine Unterschätzung des Vorteils durch Dabrafenib + Trametinib bewirkt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ wird als „hoch“ eingestuft, da unterschiedlich lange Beobachtungszeiten zur Lebensqualität in den Studienarmen vorlagen. Beispielsweise standen für die Auswertung zum Zeitpunkt „Monat 12“ bzgl. VAS 335 versus 235 auswertbare EQ-5D-Fragebögen im Kombinationstherapie-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm zur Verfügung. Die hierzu entstandene Differenz von 100 Patienten war vor allem auf Patienten mit Rezidiv zurückzuführen: Die Anzahl der Patienten, die zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv erlitten hatten und den Fragebogen nicht ausfüllten, war im Kombinationstherapie-Arm um 75 geringer als im Placebo-Arm (20 von 33 Patienten mit Rezidiv versus 95 von 111 Patienten mit Rezidiv)

(Tabelle 4-31). Da die Lebensqualität durch ein Rezidiv beeinträchtigt werden kann, ist die Analyse zum potentiellen Nachteil des Kombinationstherapie-Arms verzerrt.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe Ib und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens der Dabrafenib + Trametinib-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzuschätzen. Endpunktspezifische Aspekte sind beim „Fernmetastasenfreien Überleben“ und beim Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ zu berücksichtigen. Diese Analysen waren jedoch jeweils zum Nachteil des Kombinationstherapie-Arms verzerrt. Daher führt dies – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (65) – nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit. Im Gegenteil, nach den Angaben im IQWiG-Methodenpapier kann „eine eindeutige Richtung eines vorhandenen Verzerrungspotenzials (sogar) eine Erhöhung der Sicherheit begründen“ (11). Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise für alle betrachteten Endpunkte mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

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

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

Bislang mangelte es bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Hochrisiko-Melanom (Stadium III) an einer adjuvanten zielgerichteten Standardtherapie, die das Rezidivrisiko signifikant vermindert und das Gesamtüberleben maßgeblich verlängert ohne zugleich den Gesundheitszustand der Patienten negativ zu beeinträchtigen. Die Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie ist damit die bislang einzige adjuvante zielgerichtete Therapieoption mit kurativem Therapieansatz für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Hochrisiko-Melanom.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Studie COMBI-AD, in der Wirksamkeit und Sicherheit der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bei der adjuvanten Behandlung von erwachsenen Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600E/K-Mutation nach vollständiger Resektion evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe Ib, der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen. Eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich der Zusatznutzen der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ wie folgt (Tabelle 4-61):

Mortalität

In der Nutzenkategorie „Mortalität“ ergibt sich der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib aus der gegenüber Placebo zum Niveau $p = 0,05$ signifikanten relativen Reduktion der Mortalität um 43% (HR 0,57; 95%-KI [0,42 – 0,79]; $p = 0,0006$). Nach Adjustierung hinsichtlich zentraler prognostischer Einflussfaktoren war eine mit 48% nochmals verbesserte relative Reduktion (HR 0,52; 95%-KI [0,37 – 0,73]; $p < 0,001$) festzustellen. Bei der im Kombinationstherapie-Arm erreichten 3-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 86% (95%-KI [82 – 89%]) im Vergleich zu 77% im Placebo-Arm (95%-KI [72 – 81%]) war ein erheblicher Effekt der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Therapie nachweisbar.

Unter Dabrafenib + Trametinib wird somit eine im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bislang nicht erreichte erhebliche Verbesserung des Überlebens erzielt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ in der Nutzendimension „Mortalität“ auf Basis einer HR von 0,57 mit einem 95%-KI von 0,42 bis 0,79 ($p = 0,0006$) als **erheblich** einzustufen.

Morbidität

Die adjuvante Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib führte zum Zeitpunkt des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 zu einer signifikanten Verbesserung des rezidivfreien Überlebens um 53% (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$). Mit dem durch die EMA angeforderten Datenschnitt vom 30. April 2018 wurde dies nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten im Kombinationstherapie-Arm und 42 Monaten im Placebo-Arm bestätigt (HR 0,49; 95%-KI [0,40 – 0,59]). Todesereignisse waren mit nur 3 Fällen im Kombinationstherapie-Arm und einem Fall im Placebo-Arm in Relation zu den insgesamt 410 Rezidivereignissen (geplanter Datenschnitt) bzw. 427 Rezidivereignissen (um 10 Monate „reiferer“ zweiter Datenschnitt) von untergeordneter Bedeutung für den Überlegenheitsnachweis zum rezidivfreien Überleben. Keines der Todesereignisse hatte einen Bezug zur Studienmedikation.

Das Risiko für Fernmetastasen oder ein Todesereignis (sekundärer Endpunkt) wurde durch Dabrafenib + Trametinib nahezu halbiert (Datenschnitt vom 30. Juni 2017: HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$; Datenschnitt vom 30. April 2018: HR 0,53; 95%-KI [0,42 – 0,67]).

Bis zum Zeitpunkt des geplanten Datenschnitts vom 30. Juni 2017 profitierte jeder fünfte Patient im Dabrafenib + Trametinib-Arm davon, dass ein Rezidiv vermieden wurde (Rezidivrate 37,9% vs. 57,4%; Differenz -20%; 95%-KI [-26% – -13%]; $p < 0,0001$).

Die Aufrechterhaltung des Zustands der Rezidivfreiheit ist von herausragender Bedeutung für den Patienten. Eine Nachricht, dass sich die bösartige Erkrankung erneut ausbreitet, ist für den Patienten ein maximal einschneidendes Ereignis. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet ein Versagen des primären Therapieansatzes und wurde bei der Nutzenbewertung einer neoadjuvanten Pertuzumab-Therapie von HER2-positivem lokal fortgeschrittenem, entzündlichem oder frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko seitens des G-BA als patientenrelevant eingestuft (1). Hieraus ist eine Patientenrelevanz auch für die übrigen Endpunkte abzuleiten, mit denen Rezidive erfasst werden (rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivrate). Der weitere Verlauf eines rezidivierten Melanoms ist in der Regel mit schwerwiegenden Symptomen und Folgekomplikationen einer

fortschreitenden Tumorerkrankung und einer drastisch verringerten Lebenserwartung verbunden, sofern keine erneute komplette Resektion gelingt.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung des Ausmaßes der beobachteten Effekte auf

- das rezidivfreie Überleben (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,58]; $p = 1,53 \cdot 10^{-14}$),
- das fernmetastasenfreie Überleben (HR 0,51; 95%-KI [0,40 – 0,65]; $p < 0,001$),
- Rezidivfreiheit (HR 0,47; 95%-KI [0,39 – 0,57]; $p < 0,001$) und
- die Rezidivrate (Dabrafenib + Trametinib 37,9%; 95%-KI [33,4 – 42,4] vs. Placebo 57,4%; 95%-KI [52,7 – 62,1]; $p < 0,0001$; Differenz -20%; 95%-KI [-26% – -13%])

ergibt sich in der Nutzenkategorie „Morbidity“ ein **erheblicher Zusatznutzen** der adjuvanten Dabrafenib + Trametinib-Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des standardisierten, validierten Fragebogens EQ-5D ergab keine Hinweise, dass die adjuvante Kombinationstherapie im Vergleich zu Placebo zu klinisch relevanten Einschränkungen der Lebensqualität führte. Die gegenüber den Ausgangswerten festgestellten Veränderungen des VAS-Scores waren zu allen Erhebungszeitpunkten in den Studienarmen vergleichbar. Der Median zur Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten VAS-Verschlechterung um mindestens 10 Punkte lag im Placebo-Arm bei 41,69 Monaten und wurde im Kombinationstherapie-Arm nicht erreicht.

Entsprechend den Kriterien der AM-NutzenV sowie der Bewertungspraxis des G-BA ergibt sich für die adjuvante Dabrafenib + Trametinib-Therapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ in der Nutzenkategorie „Lebensqualität“ **weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden**.

Verträglichkeit

Es zeigten sich unter Dabrafenib + Trametinib mehr unerwünschte Ereignisse als unter Placebo. Der Anteil der Patienten mit einem CTCAE-Grad 3/4-Ereignis lag gemäß Auswertung zu den Preferred Terms (PT) nur im Falle von Fieber (5% versus <1% Placebo), Fatigue (4% versus <1%), Hypertonus (6% versus 2%), Neutropenie (4% vs. 0) und erhöhten Leberwerten (Alanin-Aminotransferase und Aspartat-Aminotransferase jeweils 4% versus jeweils <1%) mehr als ein Prozent über dem Placebo-Niveau. Eine unerwünschte Wirkung mit tödlichem Verlauf und Bezug zur Studienmedikation wurde nicht beobachtet.

Abbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren im Dabrafenib + Trametinib-Arm häufiger als im Placebo-Arm (26% versus 3%). Bei der Bewertung dieser Abbrüche ist die

besondere adjuvante Therapiesituation zu berücksichtigen, in der die Patienten zwar die unerwünschten Ereignisse spüren, jedoch nicht die beabsichtigte Wirkung, d. h. den potentiell kurativen Therapieeffekt. In der COMBI-AD-Studie kam hinzu, dass zum Studienzeitpunkt noch unbekannt war, ob und wie stark die adjuvante Therapie wirksam ist. Damit fehlte ein wesentliches Element, um bei Auftreten eines relevanten unerwünschten Ereignisses die Fortsetzung der Therapie rechtfertigen zu können. In diesem Zusammenhang ist ein Vergleich mit der COMBI-v-Studie zur Dabrafenib + Trametinib-Therapie bei metastasiertem Melanom und somit ggf. spürbaren Therapieeffekten aufschlussreich: Trotz häufigeren CTCAE-Grad-3/4-Ereignissen (52% COMBI-v; 41% COMBI-AD) war die Abbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse bei Patienten mit metastasiertem Melanom deutlich geringer als im adjuvanten Therapiesetting (13% COMBI-v; 26% COMBI-AD) (2).

Eine vollständige Erholung wurde bei den unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ähnlich häufig in den beiden Studienarmen erreicht. Auch die absoluten Zahlen zu Patienten, die keine vollständige Erholung erreichten, ergaben keine Hinweise auf relevante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Die unerwünschten Ereignisse der adjuvanten Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib waren gut kontrollierbar.

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ist in der Kategorie „Verträglichkeit“ für die adjuvante Kombinationstherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ **ein höherer Schaden abzuleiten, der jedoch nicht zu einer Herabstufung des des Ausmaßes des Zusatznutzens führt**, was wie folgt zu erklären ist:

- Im Allgemeinen handelt es sich bei den unter Dabrafenib + Trametinib auftretenden unerwünschten Ereignissen um gut therapierbare und reversible Ereignisse (3), was sich in der COMBI-AD-Studie bestätigte (4.3.1.3.1.7). Mit präventiven Maßnahmen lassen sich Inzidenz und Schwere der unerwünschten Ereignisse reduzieren (4-6). Das Verträglichkeitsprofil von Dabrafenib und Trametinib im adjuvanten Setting entspricht den vorteilhaften Erfahrungen zum fortgeschrittenen Melanom (3, 7).
- Die COMBI-AD-Studie wurde zu einem Zeitpunkt durchgeführt, als die Prüfärzte noch relativ unerfahren im Umgang mit den Nebenwirkungen waren, die unter Dabrafenib und Trametinib auftreten können: Die ersten Patienten wurden im Januar 2013 randomisiert; erst später folgten die ersten Zulassungen zu Dabrafenib (August 2013 (8)) und Trametinib (Juni 2014 (9)). Aufgrund von Verbesserungen beim Umgang mit den beiden Wirkstoffen (u. a. durch mehr Erfahrungen zum Pyrexie-Management (3) sind im Behandlungsalltag ein besseres Verträglichkeitsprofil und somit weniger Therapieabbrüche erzielbar als in der COMBI-AD-Studie.

- Die Ereignisdauer und der Anteil an Patienten mit vollständiger Erholung waren im Kombinationstherapie-Arm mit den Ergebnissen im Placebo-Arm vergleichbar.
- Die Auswertung des EQ-5D-Fragebogens ergab keine klinisch relevante Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zudem zeigten sich keine Unterschiede zwischen dem Kombinationstherapie-Arm und dem Placebo-Arm hinsichtlich Verschlechterungen des ECOG-Performance-Status. Darüber hinaus ist in der Kategorie „Verträglichkeit“ zu berücksichtigen, dass durch die adjuvante Therapie mit der Vermeidung von Rezidiven auch weniger rezidivbedingte Antitumorthapien durchgeführt werden müssen.

Indikationsbezogene weitere Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens

Eine Sichtung der publizierten AMNOG-Verfahren ergab (Stand 14. August 2018), dass bislang keine adjuvante onkologische Therapie hinsichtlich ihres Nutzens durch den G-BA bewertet wurde. Ausgenommen sind hier Bewertungen zur neoadjuvanten Therapie, bei der als weitere Zielsetzung auch die präoperativ durch Bildgebung erkennbare Tumormasse reduziert und dadurch das Operationsergebnis verbessert werden soll (z. B. Pertuzumab-Verfahren (1)).

Adjuvante oder neoadjuvante onkologische Therapien unterscheiden sich grundsätzlich von nicht-kurativen onkologischen Therapien. Dementsprechend finden sich in dem von der European Society for Medical Oncology (ESMO) entwickelten validierten Instrument zu soliden Tumoren unterschiedliche Vorgehensweisen bei der Bewertung des Ausmaßes eines klinischen Nutzens (10):

- Bei einer nicht-kurativen bzw. palliativen Therapie erfolgt die Einstufung des Nutzens im Falle von nachgewiesenen Verbesserungen des Gesamtüberlebens und/oder des progressionsfreien Überlebens zunächst nur in einem ersten Schritt bzw. vorläufig. Eine sich anschließende Adjustierung anhand von Daten zur Verträglichkeit und zur Lebensqualität kann zu einer Höher- oder ggf. Herabstufung beim Grading des Nutzens führen.
- Dagegen ist bei einer kurativen Therapie im Falle von nachgewiesenen Verbesserungen des Gesamtüberlebens und/oder rezidivfreien Überlebens (als „disease free survival“ bezeichnet [DFS]) keine derartige Herabstufung vorgesehen. Nur im Falle einer Nicht-Unterlegenheit im Bereich des Gesamtüberlebens und des DFS sind Behandlungstoxizität sowie die Lebensqualität für die Bewertung des Nutzens heranzuziehen.

Das IQWiG stellt folgendes fest: *„Sowohl Nutzen- als auch Schadenaspekte können eine unterschiedliche Wichtigkeit für die Betroffenen haben, die sich ggf. durch qualitative Erhebungen oder bereits bei der Beratung durch Betroffene im Zusammenhang mit der Definition patientenrelevanter Endpunkte abzeichnet [...]. In einer solchen Situation kann es sinnvoll sein, eine Hierarchisierung von Endpunkten vorzunehmen. Allgemeine Nutzen- bzw. Schadenaussagen werden sich dann in erster Linie auf Belege bezüglich der höher gewichteten Zielgrößen stützen.“* (11).

In der adjuvanten Therapiesituation ist die Therapiedauer gegenüber der erwarteten Überlebenszeit zum Therapiezeitpunkt vergleichsweise kurz. Folglich ist bei einer adjuvanten onkologischen Therapie eine eigenständige Hierarchisierung der Nutzen- und Schadenaspekte anzuwenden. Dabei dominieren die Ergebnisse zum Gesamtüberleben und rezidivfreien Überleben (bzw. andere Endpunkte zu Rezidiven), um zu einer endpunktübergreifenden Aussage bzgl. des Nutzens einer Intervention zu gelangen. Konkret lassen sich für Patienten, die von einem malignen Melanom im Stadium III betroffen sind, die Endpunkte wie folgt gewichten:

- Ausschlaggebende Endpunkte für die Einstufung in eine Nutzenkategorie:
 - o Gesamtüberleben und/oder
 - o rezidivfreies Überleben, fernmetastasenfreies Überleben, Rezidivfreiheit und Rezidivrate
- Endpunkte von geringer Relevanz für die Einstufung in eine Nutzenkategorie, falls ein Überlegenheitsnachweis bei den o. g. ausschlaggebenden Endpunkten vorliegt:
 - o Lebensqualität: Im Gegensatz zu palliativen Behandlungsszenarien ist eine Verbesserung der Lebensqualität während der adjuvanten Therapie nicht zu erwarten, da keine Symptome gelindert werden. Die Vermeidung von Rezidiven führt jedoch dazu, dass rezidivbedingte Einschränkungen der Lebensqualität verhindert werden. Eine durch Nebenwirkungen der adjuvanten Therapie möglicherweise eingeschränkte Lebensqualität ist in der Regel auf die Therapiedauer beschränkt (hier bis zu 12 Monate) und bereits deshalb gegenüber den o. g. Endpunkten zur Mortalität und Morbidität von untergeordneter Bedeutung. Dagegen kann die Lebensqualität im palliativen Setting am Lebensende eine höhere Bedeutung erlangen als eine kurzzeitige Verlängerung des Gesamtüberlebens (12).
 - o Verträglichkeit: Nebenwirkungen, die eine Dauer von wenigen Tagen bis Monaten haben und dann vollständig behoben sind, sind für den Patienten mit komplett reseziertem malignen Melanom von geringerer Relevanz als identische Nebenwirkungen, die bei einem Patienten mit metastasiertem Melanom in den letzten Monaten seines Lebens auftreten und ein wichtiges Therapieziel, die Linderung der Beschwerden, gefährden.

Fazit

In der Gesamtschau zeigen sich erhebliche positive Effekte der adjuvanten Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib auf Mortalität und Morbidität ohne Hinweise auf Beeinträchtigungen der Lebensqualität durch unerwünschte Ereignisse. Die signifikant verbesserte Chance auf ein längeres Überleben und eine langfristige Rezidivfreiheit und die damit verbundene Freiheit von schwerwiegenden Krankheitssymptomen haben einen hohen patientenrelevanten Nutzen. In Anbetracht der schwerwiegenden Folgen von Tumorrezidiven einerseits und des zeitlich begrenzten Auftretens der gut behandelbaren und reversiblen Nebenwirkungen andererseits ist eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt.

Besonders zu berücksichtigen sind der kurative Therapieansatz und der lange Beobachtungszeitraum der COMBI-AD-Studie von über drei Jahren, da Rezidive im vorliegenden Anwendungsgebiet am häufigsten in den ersten zwei Jahren nach vollständiger Resektion auftreten. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung bei Mortalität und Morbidität, des Schweregrads der Erkrankung und des kurativen Behandlungsansatzes ist der Zusatznutzen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **erheblich** einzustufen.

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n.e. HR: 0,57 [0,42 – 0,79], p = 0,0006 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Rezidivfreies Überleben	Median: n.e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,39 – 0,58], p = 1,53*10 ⁻¹⁴ Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben	Median: n.e. vs. n.e. HR: 0,51 [0,40 – 0,65], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch [†]	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rezidivfreiheit	Median: n.e. vs. 16,6 Monate HR: 0,47 [0,39 – 0,57], p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rezidivrate	37,9% [95%-KI 33,4 – 42,4%] vs. 57,4% [95%-KI 52,7 – 62,1%] Differenz: -0,20 [95%-KI -0,26 – -0,13], p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D VASScore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	Median: n.e. vs. 41,7 Monate HR: 1,02 [0,81 – 1,29], p = 0,8921	Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden
EQ-5D VAS-Score: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	Median: n.e. vs. 41,7 Monate HR: 1,02 [0,82 – 1,28], p = 0,8720	Weder Zusatznutzen noch höherer Schaden
Verträglichkeit[‡]		
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad 3/4)	Patienten mit Ereignis: 41% vs. 14% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 3,44 [2,57 – 4,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,29 [0,22– 0,39]) Wahrscheinlichkeit: hoch	höherer Schaden, Ausmaß: gering
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Patienten mit Ereignis: 36% vs. 10% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 4,01 [2,87 – 5,60], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,25 [0,18– 0,35])	höherer Schaden, Ausmaß: gering

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Placebo Effektschätzer [95%-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit*	Ausmaß des Zusatznutzens
	Wahrscheinlichkeit: hoch	
Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse[§]	Patienten mit Ereignis: 26% vs. 3% Zeit bis zum ersten Ereignis: - Median jeweils nicht erreicht - HR: 9,90 [5,46 – 17,94], p < 0,0001 (inverse Werte: 0,10 [0,06– 0,18]) Wahrscheinlichkeit: hoch	höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>* Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>† Bestätigt durch den für die EMA durchgeführten Datenschnitt vom 30. April 2018.</p> <p>‡ Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aller Schweregrade werden nicht als patientenrelevant angesehen und sind deshalb in dieser Tabelle nicht aufgeführt.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n. e., nicht erreicht; VAS, Visuelle Analogskala</p>		

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

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

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

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Melanom-Patienten im Stadium III mit einer BRAF-V600-Mutation nach vollständiger Resektion	Erheblich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁵,

¹⁵ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

Molenberghs 2010¹⁶). 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 2006¹⁷) 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 2006¹⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

¹⁶ 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.

¹⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

COMBI-AD (BRF115532)

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT01682083 (45)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund: EudraCT Number 2012-001266-15 (46)
- EU Clinical Trials Register: EudraCT Number 2012-001266-15 (47)
- ICTRP Search Portal:
 - o EUCTR2012-001266-15 (48)
 - o DRKS00003720 (49)
 - o NCT01682083 (50)
 - o RBR-9xrw6x (51)

Studienberichte:

- Novartis Pharmaceuticals Corporation, BRF115532: 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. Clinical Study Report. 2017 Oct 12. (52)

Zusatzanalysen:

- Novartis Pharma GmbH. BRF115532: 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. Zusatzanalysen. (60)
- Im Rahmen des Zulassungsverfahrens für die EMA durchgeführten Analysen:
 - o Novartis. Clinical Development and Drug Regulatory Affairs Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib). EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information, 16-Mar-2018 (58)
 - o Novartis. Clinical Development and Drug Regulatory Affairs Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib). EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information adopted 31-May-2018 mit Supplementary Information Appendix 1. 2018 (61, 62)

Publikationen:

- Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1813-23. (55)
- Hauschild A, Santinami M, Long GV et al. PR COMBI-AD: Adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) for resected stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Ann Oncology* 2017; 28 (Supplement 5): v631. (53)
- Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Efficacy outcomes in the phase 3 COMBI-AD study of adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) versus placebo (PBO) in patients (pts) with stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Pigment Cell and Melanoma Research* 2018; 31 (1): 182-183. (56)
- Larkin J, Hauschild A, Santinami M et al. Dabrafenib plus trametinib as adjuvant treatment of resected *BRAF*-mutant stage III melanoma: Findings from the COMBI-AD trial analyzed based on American Joint Committee on Cancer Version 8 Classification. *ASCO* 2018; Abstract#9591. (54)
- Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M. Effect on Health-Related Quality of Life of adjuvant treatment with dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III *BRAF*-mutant melanoma. Presented at *ASCO* 2018. (57)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. Tragende Gründe zum 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 - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 18. Februar 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf. Zugriff am 01.12.2017.
2. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med.* 2015;372(1):30-9.
3. Knispel S, Zimmer L, Kanaki T, Ugurel S, Schadendorf D, Livingstone E. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):73-87.
4. Atkinson V, Long GV, Menzies AM, McArthur G, Carlino MS, Millward M, et al. Optimizing combination dabrafenib and trametinib therapy in BRAF mutation-positive advanced melanoma patients: Guidelines from Australian melanoma medical oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2016;12 Suppl 7:5-12.
5. Daud A, Tsai K. Management of Treatment-Related Adverse Events with Agents Targeting the MAPK Pathway in Patients with Metastatic Melanoma. *Oncologist.* 2017;22(7):823-33.
6. Welsh SJ, Corrie PG. Management of BRAF and MEK inhibitor toxicities in patients with metastatic melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(2):122-36.
7. Eggermont AMM, Dummer R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. *Eur J Cancer.* 2017;86:101-5.
8. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Tafinlar. Stand: August 2018.
9. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Mekinist. Stand: August 2018.
10. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, Kerst JM, Sobrero A, Zielinski C, et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015;26(8):1547-73.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>. 2017 Jul 10.

12. Wörmann B. In: Schriftenreihe Interdisziplinäre Plattform zur Nutzenbewertung. Klinische Studien – welche Endpunkte zählen? (Heft 2 Januar 2016. ISSN 2364-916X).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beratungsanforderung 2013-B-009, Trametinib zur Behandlung des BRAF-V600-Mutation-positiven Melanoms. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. 2014 Apr 28.
14. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5.
15. 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.
16. Eggermont AM, Testori A, Marsden J, Hersey P, Quirt I, Petrella T, et al. Utility of adjuvant systemic therapy in melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 6:vi30-4.
17. Svedman FC, Pillas D, Taylor A, Kaur M, Linder R, Hansson J. Stage-specific survival and recurrence in patients with cutaneous malignant melanoma in Europe - a systematic review of the literature. *Clin Epidemiol.* 2016;8:109-22.
18. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JA, et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2127-32.
19. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. *J Clin Oncol.* 2010;28(18):3042-7.
20. Grossmann KF, Margolin K. Long-term survival as a treatment benchmark in melanoma: latest results and clinical implications. *Ther Adv Med Oncol.* 2015;7(3):181-91.
21. Leitlinienprogramm Onkologie.
(Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF) S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.1, Juli 2018, AWMF Registernummer: 032/024OL, <https://leitlinienprogramm-onkologie.de/Melanom.65.0.html>. Zugriff am 14.08.2018.
22. Chang SB, Askew RL, Xing Y, Weaver S, Gershenwald JE, Lee JE, et al. Prospective assessment of postoperative complications and associated costs following inguinal lymph node dissection (ILND) in melanoma patients. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(10):2764-72.
23. Hyingstrom JR, Chiang YJ, Cromwell KD, Ross MI, Xing Y, Mungovan KS, et al. Prospective assessment of lymphedema incidence and lymphedema-associated symptoms following lymph node surgery for melanoma. *Melanoma Res.* 2013;23(4):290-7.

24. Cormier JN, Askew RL, Mungovan KS, Xing Y, Ross MI, Armer JM. Lymphedema beyond breast cancer: a systematic review and meta-analysis of cancer-related secondary lymphedema. *Cancer*. 2010;116(22):5138-49.
25. Brandberg Y, Bolund C, Sigurdardottir V, Sjødén P-O, Sullivan M. Anxiety and depressive symptoms at different stages of malignant melanoma. *Psycho-Oncology*. 1992;1(2):71-8.
26. Kasparian NA, McLoone JK, Butow PN. Psychological responses and coping strategies among patients with malignant melanoma: a systematic review of the literature. *Arch Dermatol*. 2009;145(12):1415-27.
27. Sigurdardottir V, Bolund C, Brandberg Y, Sullivan M. The impact of generalized malignant melanoma on quality of life evaluated by the EORTC questionnaire technique. *Qual Life Res*. 1993;2(3):193-203.
28. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(5):522-30.
29. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1845-55.
30. Fluck M, Garbe C. Adjuvante Strategien bei Hochrisikomelanomen. *Der Onkologe*. 2014;20(6):555-67.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 343. Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 27.11.2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-942/2015-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pertuzumab_nAWG. Zugriff am 01.12.2017.
32. Rueth NM, Cromwell KD, Cormier JN. Long-term follow-up for melanoma patients: is there any evidence of a benefit? *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(2):359-77.
33. Garbe C, Paul A, Kohler-Spath H, Ellwanger U, Stroebel W, Schwarz M, et al. Prospective evaluation of a follow-up schedule in cutaneous melanoma patients: recommendations for an effective follow-up strategy. *J Clin Oncol*. 2003;21(3):520-9.
34. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337-43.
35. Hinz A, Klaiberg A, Brähler E, König H-H. Der Lebensqualitätsfragebogen EQ-5D: Modelle und Normwerte für die Allgemeinbevölkerung. *Psychother Psych Med*. 2006;56(02):42-8.
36. Pickard AS, Wilke CT, Lin H-W, Lloyd A. Health Utilities Using the EQ-5D in Studies of Cancer. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(5):365-84.

37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 203. Dabrafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A13-45. Stand 23.12.2013 Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-393/2013-12-23_A13-35_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 151. Crizotinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A12-15. Stand 13.02.2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-168/2013-02-13_A12-15_Crizotinib_Nutzenbewertung_§_35a_SGB_V.pdf.
39. Bestehorn M, Tunder R. AMNOG – Erste Erfahrungen und mögliche Auswirkungen auf die Klinische Forschung. *PharmacoEconomics German Research Articles*. 2013;11(1):3-11.
40. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet*. 2005;365(9454):176-86.
41. Assmann SF, Pocock SJ, Enos LE, Kasten LE. Subgroup analysis and other (mis)uses of baseline data in clinical trials. *Lancet*. 2000;355(9209):1064-9.
42. Cook DI, GebSKI VJ, Keech AC. Subgroup analysis in clinical trials. *Med J Aust*. 2004;180(6):289-91.
43. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med*. 1992;116(1):78-84.
44. Sun X, Briel M, Busse JW, You JJ, Akl EA, Mejza F, et al. Credibility of claims of subgroup effects in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2012;344:e1553.
45. ClinicalTrials.gov. A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01682083>. Zugriff am 29.11.2017.
46. Klinische Prüfungen PharmNet.Bund. 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. Verfügbar unter: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/>. Zugriff am 29.11.2017.
47. EU Clinical Trials Register. 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. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15. Zugriff am 29.11.2017.
48. ICTRP Search Portal. A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery. Verfügbar unter:

<https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001266-15>. Zugriff am 29.11.2017.

49. ICTRP Search Portal. 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. Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003720>. Zugriff am 17.07.2018.

50. ICTRP Search Portal. A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682083>. Zugriff am 17.07.2018.

51. ICTRP Search Portal. Study with dabrafenibe, a BRAF inhibitor, in combination with trametinibe, a MEK inhibitor, compared to two placebos (inactive medicaments) in the treatment of positive melanoma V600E/K BRAF mutation after surgery. <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-9xrw6x>. Zugriff am 17.07.2018.

52. Novartis Pharmaceuticals Corporation. 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. Clinical Study Report, p01. 2017 Oct 12.

53. Hauschild A, Santinami M, Long GV, et al. PR COMBI-AD: Adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) for resected stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Ann Oncology*. 2017;28(Supplement 5):v631.

54. Larkin J, Hauschild A, Santinami M, et al. Dabrafenib plus trametinib as adjuvant treatment of resected BRAF-mutant stage III melanoma: Findings from the COMBI-AD trial analyzed based on American Joint Committee on Cancer Version 8 Classification. *ASCO* 2018; Abstract#9591.

55. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1813-23.

56. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Efficacy outcomes in the phase 3 COMBI-AD study of adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) versus placebo (PBO) in patients (pts) with stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. *Pigment Cell and Melanoma Research*. 2018;31(1):182-3.

57. Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M. Effect on Health-Related Quality of Life of adjuvant treatment with dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III BRAF-mutant melanoma. Presented at ASCO 2018.

58. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clinical Development and Drug Regulatory Affairs Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib). EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information. 16-Mar-2018.

59. European Medicines Agency. Follow-up Scientific Advice Trametinib, Dabrafenib (DRB436, TMT212, Tafinlar and Mekinist). EMA/CHMP/SAWP/209337/2017. London, 18th May 2017.
60. Novartis Pharma GmbH. 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. Zusatzauswertung zum 1. Datenschnitt.
61. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clinical Development and Drug Regulatory Affairs Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib). EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information adopted 31-May-2018.
62. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clinical Development. DRB436/TMT212. EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information Appendix 1. 2018.
63. Berry G, Kitchin RM, Mock PA. A comparison of two simple hazard ratio estimators based on the logrank test. *Stat Med.* 1991;10(5):749-55.
64. Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics.* 1982;38(1):29-41.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 133. Vemurafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A12-08. Stand 13.06.2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-117/2012-03-15-D-029_Vemurafenib_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
66. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:70.
67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 116. Eribulin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. A11-26. Stand 30.01.2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.
68. Mavropoulos JC, Wang TS. Managing the skin toxicities from new melanoma drugs. *Curr Treat Options Oncol.* 2014;15(2):281-301.
69. Trinh VA, Davis JE, Anderson JE, Kim KB. Dabrafenib therapy for advanced melanoma. *Ann Pharmacother.* 2014;48(4):519-29.
70. Gutzmer R, Hassel JC, Kahler KC, Loquai C, Mossner R, Ugurel S, et al. [Cutaneous side effects of anti-tumor therapy with BRAF and MEK inhibitors]. *Hautarzt.* 2014;65(7):582-9.
71. Hatzivassiliou G, Song K, Yen I, Brandhuber BJ, Anderson DJ, Alvarado R, et al. RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth. *Nature.* 2010;464(7287):431-5.

72. Poulikakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010;464(7287):427-30.
73. Robert C, Arnault JP, Mateus C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*. 2011;23(2):177-82.
74. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(3):207-15.
75. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):221-36; quiz 37-8.
76. Queirolo P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(6):519-26.
77. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703.
78. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol*. 2017;28(7):1631-9.
79. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(20):1877-88.
80. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386(9992):444-51.
81. Kleist P. Vorsicht bei Subgruppenanalysen. *Schweiz Med Forum*. 2007(7):794–9.

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 ¹⁹] – 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

¹⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Folgenden sind die Suchstrategien für Abschnitt 4.3.1.1.2 „Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche“ dokumentiert.

Tabelle 4-63 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in MEDLINE

Datenbank	MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	trametinib*.mp.	753
2	mekinist*.mp.	9
3	"jtp 74057".mp.	6
4	jtp74057*.mp.	0
5	jtp-74057*.mp.	6
6	"gsk 1120212".mp.	6
7	gsk1120212*.mp.	48
8	gsk-1120212*.mp.	6
9	"gsk 1120212b".mp.	0
10	gsk-1120212b*.mp.	0
11	gsk1120212b*.mp.	1
12	33E86K87QN.rn.	332
13	or/1-12	766
14	dabrafenib*.mp.	780
15	tafinlar*.mp.	13
16	"GSK 2118436".mp.	3
17	GSK2118436*.mp.	32
18	GSK-2118436*.mp.	3
19	"gsk 2118436a".mp.	1
20	gsk-2118436a*.mp.	1
21	gsk2118436a*.mp.	1
22	"gsk 2118436b".mp.	0
23	gsk-2118436b*.mp.	0

24	gsk2118436b*.mp.	0
25	1195768-06-9.rn.	0
26	or/14-25	788
27	or/13,26	1146
28	exp melanoma/	86932
29	melanom*.mp.	121192
30	melanocarcinoma*.mp.	96
31	melanomalignom*.mp.	48
32	naevocarcinom*.mp.	36
33	nevocarcinom*.mp.	69
34	melanomas*.mp.	91
35	melanomalignom*.mp.	48
36	melanoblastom*.mp.	491
37	melanocytoblastom*.mp.	32
38	"pigmentary cancer".mp.	0
39	or/28-38	121396
40	and/27,39	739
41	randomized controlled trial.pt.	464051
42	randomized.mp.	746662
43	placebo.mp.	196437
44	or/41-43	805391
45	and/40,44	69
46	remove duplicates from 45	69

Tabelle 4-64 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in EMBASE

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 July 16	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp trametinib/	3237
2	trametinib*.mp.	3323
3	mekinist*.mp.	171

4	"jtp 74057".mp.	24
5	jtp74057*.mp.	0
6	jtp-74057*.mp.	24
7	"gsk 1120212".mp.	332
8	gsk1120212*.mp.	176
9	gsk-1120212*.mp.	337
10	"gsk 1120212b".mp.	6
11	gsk-1120212b*.mp.	6
12	gsk1120212b*.mp.	8
13	33E86K87QN.rn.	0
14	or/1-13	3405
15	exp dabrafenib/	2925
16	dabrafenib*.mp.	3062
17	tafinlar*.mp.	173
18	"GSK 2118436".mp.	266
19	GSK2118436*.mp.	110
20	GSK-2118436*.mp.	268
21	"gsk 2118436a".mp.	2
22	gsk-2118436a*.mp.	2
23	gsk2118436a*.mp.	3
24	"gsk 2118436b".mp.	0
25	gsk-2118436b*.mp.	0
26	gsk2118436b*.mp.	0
27	1195768-06-9.rn.	2587
28	or/15-27	3148
29	or/14,28	4626
30	exp melanoma/	143135
31	melanom*.mp.	181223
32	melanocarcinoma*.mp.	81
33	melanomalignom*.mp.	40
34	naevocarcinom*.mp.	36
35	nevocarcinom*.mp.	48
36	melanomas*.mp.	127
37	melanomalignom*.mp.	40
38	melanoblastom*.mp.	431
39	melanocytoblastom*.mp.	28
40	"pigmentary cancer".mp.	0

41	or/ 30-40	181667
42	and/29,41	2839
43	random:.tw.	1320273
44	placebo:.mp.	423114
45	double-blind:.tw.	191095
46	or/43-45	1569046
47	and/42,46	335
48	remove duplicates from 47	325

Tabelle 4-65 (Anhang): Bibliographische Literaturrecherche in der Cochrane-Library:
Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.07.2018	
Zeitsegment	June 2018	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	trametinib*.mp.	177
2	mekinist*.mp.	1
3	"jtp 74057".mp.	0
4	jtp74057*.mp.	0
5	jtp-74057*.mp.	0
6	"gsk 1120212".mp.	1
7	gsk1120212*.mp.	10
8	gsk-1120212*.mp.	1
9	"gsk 1120212b".mp.	0
10	gsk-1120212b*.mp.	0
11	gsk1120212b*.mp.	1
12	33E86K87QN.rn.	0
13	or/1-12	177
14	dabrafenib*.mp.	146
15	tafinlar*.mp.	1
16	"GSK 2118436".mp.	0
17	GSK2118436*.mp.	1
18	GSK-2118436*.mp.	0
19	"gsk 2118436a".mp.	0
20	gsk-2118436a*.mp.	0

21	gsk2118436a*.mp.	0
22	"gsk 2118436b".mp.	0
23	gsk-2118436b*.mp.	0
24	gsk2118436b*.mp.	0
25	1195768-06-9.rn.	0
26	or/14-25	146
27	or/13,26	200
28	exp Melanoma/	1494
29	melanom*.mp.	4045
30	melanocarcinoma*.mp.	0
31	melanomalignom*.mp.	0
32	naevocarcinom*.mp.	1
33	nevocarcinom*.mp.	0
34	melanomatos*.mp.	1
35	melanomalignom*.mp.	0
36	melanoblastom*.mp.	0
37	melanocytoblastom*.mp.	0
38	"pigmentary cancer".mp.	0
39	or/28-38	4048
40	and/27,39	144
41	remove duplicates from 40	137

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <https://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	https://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 4-66 (Anhang): Suche im Studienregister ClinicalTrials.gov

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= (trametinib OR mekinist OR jtp74057 OR jtp-74057 OR gsk1120212 OR gsk-1120212 OR gsk-1120212b OR gsk1120212b OR dabrafenib OR Tafinlar OR GSK2118436 OR GSK-2118436 OR gsk-2118436a OR gsk2118436a OR gsk2118436b OR gsk-2118436b) AND (melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanomatoses OR melanomalignoma OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma)
Treffer	92

Tabelle 4-67 (Anhang): Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm		
Datum der Suche	17.07.2018		
Suchstrategie	Suche nach*: mekinist? trametinib? jtp74057? jtp-74057? gsk1120212? gsk-1120212? dabrafenib? Tafinlar? GSK2118436? GSK-2118436?	Im Feld: Product name/code Im Feld: Active substance Im Feld: Product name/code Im Feld: Active substance Im Feld: Active substance	oder oder oder oder oder oder oder oder oder oder
Treffer	17		
* Da auf der Plattform PharmNet.Bund nur nach maximal 9 Suchbegriffen gesucht werden kann, separate Suche für GSK-2118436?. Es wurden keine mit dieser Suchanfrage übereinstimmenden Dokumente gefunden.			

Tabelle 4-68 (Anhang): Suche im Studienregister EU Clinical Trials Register

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	17.07.2018
Suchstrategie	Search Terms=(trametinib OR mekinist OR jtp74057 OR jtp-74057 OR gsk1120212 OR gsk-1120212 OR gsk-1120212b OR gsk1120212b OR dabrafenib OR Tafinlar OR GSK2118436 OR GSK-2118436 OR gsk-2118436a OR gsk2118436a OR gsk2118436b OR gsk-2118436b) AND (melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanomatoses OR melanomalignoma OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma)
Treffer	25

Tabelle 4-69 (Anhang): Suche im ICTRP Search Portal

Studienregister	ICTRP Search Portal
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	17.07.2018
Suchstrategie	<p>Condition = melanom OR melanoma OR melanocarcinoma OR melanomalignoma OR naevocarcinoma OR nevocarcinoma OR melanomatosis OR melanomatoses OR melanomalignoma OR melanoblastoma OR melanocytoblastoma</p> <p>AND</p> <p>Intervention = trametinib OR mekinist OR jtp74057 OR jtp-74057 OR gsk1120212 OR gsk-1120212 OR gsk-1120212b OR gsk1120212b OR dabrafenib OR Tafinlar OR GSK2118436 OR GSK-2118436 OR gsk-2118436a OR gsk2118436a OR gsk2118436b OR gsk-2118436b</p> <p>AND</p> <p>Recruitment status = ALL</p>
Treffer	94 zu 179 Einträgen

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Alle im Volltext gesichteten Dokumente wurden in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-70 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister ClinicalTrials.gov

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT03580382	Study of CDX-3379, a Human Monoclonal Antibody Targeting ERBB3, in Combination With the MEK Inhibitor, Trametinib, in Patients With Advanced Stage NRAS Mutant and BRAF/NRAS Wildtype (WT) Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03580382 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterien E1 und E2 nicht erfüllt
2	NCT03553329	Study of the Variations of Albumin Level for Patients With Unresectable Stage IIIc or Stage IV Melanoma Treated by Anti BRAF and Anti MEK. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553329 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
3	NCT03455764	MCS110 With BRAF/MEK Inhibition in Patients With Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455764 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
4	NCT03551626	Study of Dabrafenib+Trametinib in the Adjuvant Treatment of Stage III BRAF V600+ Melanoma After Complete Resection to Evaluate the Impact on Pyrexia Related Outcomes. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03551626 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
5	NCT03272464	Phase I Study of INCB039110 in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Patients With BRAF-mutant Melanoma and Other Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03272464 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
6	NCT03391050	INCB039110 in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Patients With BRAF-mutant Melanoma and Other Solid Tumors. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391050 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
7	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03149029 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
8	NCT03026517	Clinical Trial of Phenformin in Combination With Dabrafenib and Trametinib for Patients With BRAF-mutated Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03026517 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
9	NCT02967692	A Study of the Anti-PD1 Antibody PDR001, in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Advanced Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02967692 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
10	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02858921 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
11	NCT02910700	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02910700 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
12	NCT02915666	A Clinical Trial of Patients With Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02915666 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
13	NCT03088176	Combining Talimogene Laherparepvec With BRAF and MEK Inhibitors in BRAF Mutated Advanced Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03088176 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
14	NCT02974803	Concurrent Dabrafenib and Trametinib With Sterotactic Radiation in Patients With BRAF Mutation-Positive Malignant Melanoma and Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02974803 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
15	NCT03352947	Continuous vs Intermittent Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600 Mutant Stage 3 Unresectable or Metastatic Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03352947 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
16	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma.	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02872259 Abgerufen am 29.11.2017	
17	NCT02700763	[18F]Dabrafenib Molecular Imaging in Melanoma Brain Metastasis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02700763 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
18	NCT02392871	Radiotherapy & Combi in Metastatic Melanoma (CombiRT). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392871 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
19	NCT02416232	Access Study of Trametinib for Subjects With Advanced Unresectable (Stage IIIc) or Distant Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02416232 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
20	NCT02410863	Biopsy- and Biology-driven Optimization of Targeted Therapy in Subjects With Advanced Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02410863 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
21	NCT02447939	Pharmacokinetics of Repeat Oral Doses of Dabrafenib and the Combination of Dabrafenib and Trametinib in Chinese Subjects With Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02447939 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
22	NCT02382549	A Clinical Trial to Evaluate a Melanoma Helper Peptide Vaccine Plus Dabrafenib and Trametinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02382549 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
23	NCT02357732	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02357732 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
24	NCT02231775	Neoadjuvant and Adjuvant Dabrafenib and Trametinib in Patients With Clinical Stage III Melanoma (Combi-Neo). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02231775 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
25	NCT02300935	Study of Trametinib and Nab-paclitaxel in Patients With Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300935 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
26	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients.	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02143050 Abgerufen am 29.11.2017	
27	NCT02138292	A Phase 1B Clinical Trial of Trametinib Plus Digoxin in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF Wild-type Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02138292 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
28	NCT01972347	Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib for AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 Mutation Positive Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01972347 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
29	NCT02645149	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02645149 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
30	NCT02200562	Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02200562 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
31	NCT01941927	Trametinib With GSK2141795 in BRAF Wild-type Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01941927 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
32	NCT02296112	Trametinib in Treating Patients With Advanced Melanoma With BRAF Non-V600 Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296112 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
33	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02130466 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
34	NCT02110355	A Phase 1b/2a Study Evaluating AMG 232 in Metastatic Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02110355 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
35	NCT02039947	Study to Evaluate Treatment of Dabrafenib Plus Trametinib in Subjects With BRAF Mutation-Positive Melanoma That Has Metastasized to the Brain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02039947 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
36	NCT01978236	Dabrafenib/Trametinib, BRAF or BRAF AND MEK Pre-op With BRAF and MEK Post-op, Phase IIB, Melanoma With Brain Mets, Biomarkers and Metabolites. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01978236 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
37	NCT02083354	Study to Investigate the Objective Response Rate of Dabrafenib in Combination With Trametinib in Subjects With BRAF V600 E/K Mutation-Positive Acral Lentiginous Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02083354 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
38	NCT01979523	Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979523 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
39	NCT02052193	Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052193 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
40	NCT02027961	Phase 1 Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Dabrafenib and Trametinib or With Trametinib Alone. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02027961 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
41	NCT01721603	A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721603 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
42	NCT02314143	Phase II Biomarker Study Comparing the Combination of BRAF Inhibitor Dabrafenib With MEK Inhibitor Trametinib Versus the Combination After Monotherapy With Dabrafenib or Trametinib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314143 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
43	NCT01682213	Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01682213 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
45	NCT01619774	An Open-Label Phase II Study of the Combination of GSK2118436 and GSK1120212 in Patients	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		With Metastatic Melanoma Which is Refractory or Resistant to BRAF Inhibitor. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01619774 Abgerufen am 29.11.2017	
46	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 . Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
47	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01701037 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
48	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01597908 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
49	NCT02296996	Dabrafenib and Trametinib for BRAF-inhibitor Pretreated Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02296996 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
50	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 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
51	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01584648 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
52	NCT01928940	Japan PhI/II of GSK2118436 and GSK1120212 Combination in Subjects With BRAF V600E/K Mutation Positive Advanced Solid Tumors (Phase I Part) or Cutaneous Melanoma (Phase II Part). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01928940 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
53	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, and/or Trametinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Abgerufen am 29.11.2017	
54	NCT02625337	Study Comparing Pembrolizumab With Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in Melanoma Patients. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02625337 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
55	NCT02097225	Hsp90 Inhibitor AT13387, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Recurrent Melanoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02097225 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
56	NCT01989585	Dabrafenib, Trametinib, and Navitoclax in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01989585 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
57	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01726738 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
58	NCT02257424	The BAMB Trial: BRAF, Autophagy and MEK Inhibition in Metastatic Melanoma: A Phase I/2 Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced BRAF Mutant Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257424 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
59	NCT01266967	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01266967 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
60	NCT01245062	GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01245062 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
61	NCT01153763	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01153763 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
62	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01519427 Abgerufen am 29.11.2017	
63	NCT01767454	Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01767454 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
64	NCT01328106	Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328106 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
65	NCT01227889	Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01227889 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
66	NCT01037127	Study to Determine the Effectiveness of GSK1120212 in BRAF Mutation-positive Melanoma Previously Treated With or Without a BRAF Inhibitor. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01037127 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
67	NCT02439411	Retrospective Analysis of Dabrafenib +/- Trametinib Compassionate Use Experience in Spain. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02439411 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
68	NCT03416933	Therapeutic Drug Monitoring of BRAF-mutated Advanced Melanoma. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416933 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterien E1 und E5 nicht erfüllt
69	NCT03136783	New Tumor Models in Three Dimensions and in a Human Skin Environment for Personalized Melanoma Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136783 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
70	NCT02968303	Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02968303 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
71	NCT01072175	Investigate Safety, Pharmacokinetics and	Einschlusskriterium E5

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01072175 Abgerufen am 29.11.2017	nicht erfüllt
72	NCT02251314	Use of Exome Sequence Analysis and Circulating Tumour in Assessing Tumour Heterogeneity in BRAF Mutant Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02251314 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
73	NCT02065063	A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Anti-Cancer Activity of Trametinib in Combination With Palbociclib in Subjects With Solid Tumors. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02065063 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
74	NCT01138085	Safety, Pharmacokinetics (PK) of AKT and MEK Combination. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01138085 . Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
75	NCT01512251	BKM120 Combined With Vemurafenib (PLX4032) in BRAFV600E/K Mutant Advanced Melanoma. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01512251 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
76	NCT03199846	Treatment Patterns and Outcomes Study in Patients With Unresectable Stage III and Metastatic (Stage IV) Melanoma in the United States. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03199846 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
77	NCT03340506	Dabrafenib and/or Trametinib Rollover Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340506 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
78	NCT01677741	A Study to Determine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Children and Adolescent Subjects. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01677741 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
79	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 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
80	NCT02281760	Dabrafenib and Trametinib in People With BRAF V600E Mutation Positive Lesions in Erdheim Chester Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02281760	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Abgerufen am 29.11.2017	
81	NCT01902173	Akt Inhibitor GSK2141795, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Stage IIIC-IV Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01902173 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
82	NCT01387204	Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination of [14C]GSK1120212. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01387204 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
83	NCT03428126	Study of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) and Trametinib (MEKi) in MSS Metastatic Colon Cancer. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03428126 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
84	NCT03225664	BATTLE-2 Program - A Biomarker-Integrated Targeted Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225664 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
85	NCT01287546	A Study of LY2875358 in Participants With Advanced Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01287546 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
86	NCT02399943	A Trial of Trametinib and Panitumumab in RAS/RAF Wild Type Advanced Colorectal Cancer. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02399943 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
87	NCT03065387	Study of the Pan-ERBB Inhibitor Neratinib Given in Combination With Everolimus, Palbociclib or Trametinib in Advanced Cancer Subjects With EGFR Mutation/Amplification, HER2 Mutation/Amplification or HER3/4 Mutation. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065387 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
88	NCT02342600	Trametinib and Pazopanib in Patients With GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02342600 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
89	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02465060	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Abgerufen am 29.11.2017	
90	NCT02089724	Long-term Outcome After Vemurafenib / BRAF Inhibitors Interruption in Erdheim-cchester Disease. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02089724 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
91	NCT01954043	A Pharmacokinetics (PK) Study of the Effects Rabeprazole and Rifampin on Dabrafenib in Subjects With BRAF V600 Mutation Positive Tumor. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01954043 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
92	NCT02082665	Effects of Dabrafenib on the Single Dose Pharmacokinetics (PK) of Rosuvastatin and Midazolam. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02082665 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt

Tabelle 4-71 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2015-004015- 20	Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG) https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
2	EudraCT 2016-002794- 35	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study comparing the combination of PDR001, dabrafenib and trametinib versus vemurafenib, dabrafenib and trametinib in previously untreated patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
3	EudraCT 2016-002941- 49	Enhancing Radioiodine Incorporation into Radio Iodine Refractory Thyroid Cancers with MAPK Inhibition: A single center pilot study. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
4	EudraCT 2012-001499- 12	Phase I/IIa, 2-Part, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Subjects with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
5	EudraCT 2011-002545- 35	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. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
6	EudraCT 2013-003452- 21	BRF117277: A Phase II, Open-Label, Multicentre Study of Dabrafenib plus Trametinib in Subjects with BRAF Mutation-Positive Melanoma that has Metastasized to the Brain. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
7	EudraCT 2012-005569-	Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
	10	non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	
9	EudraCT 2011-001161-41	A Phase II study of the BRAF inhibitor dabrafenib as a single agent and in combination with the MEK inhibitor trametinib in subjects with BRAF V600E mutation positive metastatic (stage IV) non-small cell lung cancer. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
10	EudraCT 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. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
11	EudraCT 2011-006087-49	A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
12	EudraCT 2010-022838-85	MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
13	EudraCT 2009-015297-36	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in BRAF mutant metastatic melanoma. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
14	EudraCT 2010-023837-45	BRF113929: A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		to the Brain. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	
15	EudraCT 2010-019578-34	A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Phase II Study of the MEK inhibitor GSK1120212 plus Gemcitabine vs. Placebo plus Gemcitabine in Subjects with Metastatic Pancreatic Cancer. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
16	EudraCT 2009-017376-25	An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with Relapsed or Refractory Leukemias. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
17	EudraCT 2009-015298-11	A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma. https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt

Tabelle 4-72 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem Studienregister EU Clinical Trials Register

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	EudraCT 2015-000681-55	A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
3	EudraCT 2012-005569-10	Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10 . Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
4	EudraCT 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
5	EudraCT 2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
6	EudraCT 2011-006087-49	A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjects with unresectable (Stage IIIC) or metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006087-49 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E3 nicht erfüllt
7	EudraCT 2013-004966-33	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
8	EudraCT 2016-002794-35	A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study comparing the combination of PDR001, dabrafenib and trametinib versus vemurafenib, dabrafenib and trametinib in	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		previously untreated patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002794-35 Abgerufen am 29.11.2017	
9	EudraCT 2013-001705-87	A Phase II, Open-label, Study in Subjects with BRAF V600E Mutated Rare Cancers with Several Histologies to Investigate the Clinical Efficacy and Safety of the Combination Therapy of Dabrafenib and Trametinib. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001705-87 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
10	EudraCT 2012-004577-12	Phase II biomarker study evaluating the upfront combination of BRAF inhibitor dabrafenib with MEK inhibitor trametinib versus the combination after eight weeks of monotherapy with dabrafenib or trametinib in patients with metastatic and unresectable stage III or IV melanoma harbouring an activating BRAF mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
11	EudraCT 2013-003452-21	BRF117277: A Phase II, Open-Label, Multicentre Study of Dabrafenib plus Trametinib in Subjects with BRAF Mutation-Positive Melanoma that has Metastasized to the Brain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003452-21 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
12	EudraCT 2017-001987-39	An open label, multi-center roll-over study to assess long-term safety in patients who are ongoing or have completed a prior global Novartis or GSK sponsored Tafinlar (dabrafenib) and/or Mekinist (trametinib) study and are judged by the investigator to benefit from continued treatment. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001987-39 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
13	EudraCT 2010-023015-33	MEK114375: A Rollover Study to Provide Continued Treatment with GSK1120212 to Subjects with Solid Tumors and Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023015-33 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
14	EudraCT 2014-005149-40	An open label non randomized access study of Trametinib for patients with advanced unresectable (stage IIIc) or distant metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005149-40 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
15	EudraCT 2018-000168-27	Open-label, phase IIIb study of dabrafenib in COMBination with trametinib in the Adjuvant treatment of stage III BRAF V600 mutation-positive melanoma after complete resection to evaluate the impact on pyrexia related outcomes of an adapted pyrexia AE-management algorithm (Plus). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000168-27 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
16	EudraCT 2013-002616-28	Cytoreductive treatment of dabrafenib combined with trametinib to allow complete surgical resection in patients with BRAF mutated, prior unresectable stage III or IV melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
17	EudraCT 2010-022838-85	MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
18	EudraCT 2012-001499-12	Phase I/IIa, 2-Part, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib in Pediatric Subjects Aged 1 Month to <18 Years with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001499-12 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
19	EudraCT 2009-015297-36	Phase I/IIa, 2-Part, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib in Pediatric Subjects Aged 1 Month to <18 Years with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015297-36 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
20	EudraCT 2009-015298-11	A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015298-11 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
21	EudraCT 2011-002545-35	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 in advanced wt BRAF melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2011-002545-35 Abgerufen am 29.11.2017	
22	EudraCT 2010-023837-45	BRF113929: A Phase II Open-Label, Two-Cohort, Multicentre Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naive and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023837-45 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
23	EudraCT 2015-005840-33	HDAC inhibitor vorinostat in resistant BRAF V600 mutated advanced melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005840-33 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
24	EudraCT 2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
25	EudraCT 2011-004901-25	An Open-Label, Two-Period, Randomized, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of GSK1120212 Tablet Formulation and the GSK1120212 Pediatric Oral Solution Formulation Following Single-Dose Administration to Adult Subjects with Solid Tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004901-25 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Tabelle 4-73 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien aus dem ICTRP Search Portal

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
1	NCT03553329	Study of the Variations of Albumin Level for Patients With Unresectable Stage IIIc or Stage IV Melanoma Treated by Anti BRAF and Anti MEK. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03553329 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
2	NCT03455764	MCS110 With BRAF/MEK Inhibition in Patients With Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455764 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
3	EUCTR2017-001987-39-FR	This clinical study is designed to provide continued access to patients who have previously participated in a dabrafenib and/or trametinib study and who in the opinion of the Investigator, would benefit from continued treatment. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001987-39-FR Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterien E3 und E5 nicht erfüllt
4	NCT03391050	A Study of APR-246 in Combination With Dabrafenib in Resistant Patients With BRAF V600 Mutant Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391050 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
5	NCT03352947	Continuous vs Intermittent Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600 Mutant Stage 3 Unresectable or Metastatic Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03352947 Abgerufen am 17.07.2018	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
6	NCT03340506	Dabrafenib and/or Trametinib Rollover Study. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340506 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
7	ISRCTN18183156	A research study to compare treatment with dabrafenib and trametinib, either taken continuously every day, or intermittently (with planned treatment breaks in each cycle), in patients with metastatic Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN18183156 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
8	NCT03272464	Phase I Study of INCB039110 in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Patients With BRAF-mutant Melanoma and Other Solid Tumors. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03272464 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
9	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149029 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
10	NCT03088176	Combining Talimogene Laherparepvec With BRAF and MEK Inhibitors in BRAF Mutated Advanced Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03088176	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Abgerufen am 29.11.2017	
11	NCT03026517	Clinical Trial of Phenformin in Combination With Dabrafenib and Trametinib for Patients With BRAF-mutated Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03026517 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
12	DRKS00011387	COMBI-r – A non-interventional, multi-centric, prospective trial of combined Dabrafenib and Trametinib treatment of advanced melanoma in the real-world setting. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011387 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
13	NCT02974803	Concurrent Dabrafenib and Trametinib With Stereotactic Radiation in Patients With BRAF Mutation-Positive Malignant Melanoma and Brain Metastases. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02974803 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
14	NCT02967692	A Study of the Anti-PD1 Antibody PDR001, in Combination With Dabrafenib and Trametinib in Advanced Melanoma. Study of safety and efficacy of PDR001 in combination with dabrafenib and trametinib in patients with a genetically distinct subtype of unresectable or metastatic melanoma, which is characterised by a mutation in the BRAF gene. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02967692 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
16	NCT02910700	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910700 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
17	ACTRN12616001187437	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients with Metastatic Melanoma (MatchMel). https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001187437 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
18	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858921 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
19	DRKS00010755	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 Mutation-positive Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010755 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
20	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma.	Einschlusskriterium E1 nicht

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02872259 Abgerufen am 29.11.2017	erfüllt
21	NCT02915666	A Clinical Trial of Patients With Melanoma https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02915666 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
22	NCT02700763	[18F]Dabrafenib Molecular Imaging in Melanoma Brain Metastasis. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02700763 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
23	NCT02645149	Molecular Profiling and Matched Targeted Therapy for Patients With Metastatic Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02645149 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
24	EUCTR2012-001499-12-DE	A study to determine the safety and dose of oral dabrafenib in children with tumors that have the BRAF V600 gene mutation. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001499-12-DE Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
25	EUCTR2015-003120-31-NL	Study in which melanoma patients are treated with pembrolizumab combined with dabrafenib and trametinib. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003120-31-NL Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
26	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1, E2 und E5 nicht erfüllt
27	NCT02447939	Pharmacokinetics of Repeat Oral Doses of Dabrafenib and the Combination of Dabrafenib and Trametinib in Chinese Subjects With Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02447939 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
28	NCT02439411	Retrospective Analysis of Dabrafenib +/- Trametinib Compassionate Use Experience in Spain. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439411 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
29	NCT02416232	Access Study of Trametinib for Subjects With Advanced Unresectable (Stage IIIc) or Distant Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02416232 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
30	NCT02410863	Biopsy- and Biology-driven Optimization of Targeted Therapy in Subjects With Advanced Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02410863 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
31	ACTRN	An open-label, single-arm, phase I/II, multicentre study to evaluate	Einschluss-

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
	12615000292572	the safety and efficacy of the combination of dabrafenib, trametinib and palliative radiotherapy in patients with unresectable (stage IIIc) and metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12615000292572 Abgerufen am 29.11.2017	kriterium E1 nicht erfüllt
32	NCT02392871	Radiotherapy & Combi in Metastatic Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02392871 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
33	NCT02382549	A Clinical Trial to Evaluate a Melanoma Helper Peptide Vaccine Plus Dabrafenib and Trametinib. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02382549 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
34	EUCTR2012-004577-12-ES	A study of dabrafenib with trametinib in patients with melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004577-12-ES Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
35	NCT02357732	Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
36	EUCTR2014-005149-40-FR	An access study of Trametinib for patients with advanced unresectable (stage IIIc) or distant metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005149-40-FR Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
37	NCT02300935	Study of Trametinib and Nab-paclitaxel in Patients With Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300935 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
38	NCT02296112	Trametinib in Treating Patients With Advanced Melanoma With BRAF Non-V600 Mutations. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296112 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
39	NCT02296996	Dabrafenib and Trametinib for BRAF-inhibitor Pretreated Patients. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296996 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
40	NCT02257424	The BAMB Trial: BRAF, Autophagy and MEK Inhibition in Metastatic Melanoma: A Phase I/2 Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced BRAF Mutant Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257424 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
41	NCT02231775	Neoadjuvant and Adjuvant Dabrafenib and Trametinib in Patients With Clinical Stage III Melanoma (Combi-Neo). https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02231775 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
42	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://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
43	DRKS00005933	Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005933 Abgerufen am 29.11.2017	
44	NCT02196181	Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAF Mutant Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02196181 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
45	NTR4654	Trial with melanoma patients who are treated with dabrafenib and trametinib to make the tumor smaller, so it can be surgically removed. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4654 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
46	NCT02143050	Study of Dabrafenib, Trametinib and Metformin for Melanoma Patients. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02143050 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
47	NCT02138292	A Phase 1B Clinical Trial of Trametinib Plus Digoxin in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF Wild-type Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02138292 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
48	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130466 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
49	NCT02110355	A Phase 1b/2a Study Evaluating AMG 232 in Metastatic Melanoma https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02110355 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
50	EUCTR2013-004966-33-BE	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004966-33-BE	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Abgerufen am 29.11.2017	
51	NCT02200562	Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200562 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
52	NCT02097225	Onalespib, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With BRAF-Mutant Melanoma or Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097225 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
53	NCT02087254	Study for the Evaluation Dabrafenib (Tafinlar) and Trametinib (Mekinist) Plus DNE3 in Patients With Metastatic Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02087254 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
54	EUCTR2013-001705-87-IT	A Study to test the combination of two new drugs for nine rare cancer types. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001705-87-IT Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
55	NCT02052193 und DRKS00005933	Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052193 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
56	NCT02039947	Study to Evaluate Treatment of Dabrafenib Plus Trametinib in Subjects With BRAF Mutation-Positive Melanoma That Has Metastasized to the Brain. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02039947 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
57	EUCTR2013-003452-21-ES	Open-Labeled Study of Dabrafenib plus Trametinib in Subjects with BRAF Mutation-Positive Melanoma that has Metastasized to the Brain. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003452-21-ES Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
58	NCT02027961	Phase 1 Safety and Tolerability of MEDI4736 in Combination With Dabrafenib and Trametinib or With Trametinib Alone https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027961 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
59	NCT01989585	Dabrafenib, Trametinib, and Navitoclax in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01989585 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
60	NCT01979523	Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979523 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
61	NCT01978236	Dabrafenib/Trametinib, BRAF or BRAF AND MEK Pre-op With BRAF and MEK Post-op, Phase IIB, Melanoma With Brain Mets,Biomarkers and Metabolites. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01978236 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
62	NCT02314143	Phase II Biomarker Study Comparing the Combination of BRAF Inhibitor Dabrafenib With MEK Inhibitor Trametinib Versus the Combination After Monotherapy With Dabrafenib or Trametinib https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314143 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E4 nicht erfüllt
63	EUCTR2013-002616-28-NL	A trial with patients who have a tumor that is too big to resect via operation, to treat them with systemic treatment to downsize the tumor, so that after 8 weeks the tumor can be resected and the patient is cured. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002616-28-NL Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
64	NCT01940809	Ipilimumab With or Without Dabrafenib, and/or Trametinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
65	NCT01941927	Trametinib With GSK2141795 in BRAF Wild-type Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01941927 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
66	NCT01902173	Akt Inhibitor GSK2141795, Dabrafenib, and Trametinib in Treating Patients With Stage IIIC-IV Cancer. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01902173 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E5 nicht erfüllt
67	ACTRN 12613000737730	An open label, single centre, phase II pilot study of neoadjuvant dabrafenib + trametinib in patients with resectable AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 mutation positive melanoma https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000737730 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
68	NCT01972347	Neoadjuvant Dabrafenib + Trametinib for AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 Mutation Positive Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01972347 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
69	EUCTR2012-005569-10-DE	Therapy with BRAF-inhibitor in patients with metastatic melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005569-10-DE	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Abgerufen am 29.11.2017	
70	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01726738 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
71	NCT01721603	A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721603 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
74	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701037 Abgerufen am 29.11.2017	Ausschlusskriterium A1 erfüllt
75	EUCTR 2012-001499-12-GB	A study to determine the safety and dose of oral dabrafenib in children with tumors that have the BRAF V600 gene mutation. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR 2012-001499-12-GB Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
77	NCT01682213	Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01682213 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 und E5 nicht erfüllt
78	EUCTR2010-023015-33-GB	Provide Continued Treatment with GSK1120212 to Subjects with Solid Tumors or Leukemia. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023015-33-GB Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
79	EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA	A study to compare the tablet and oral solution formulations of GSK1120212 in cancer patients. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004901-25-Outside-EU/EEA Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt
80	NCT01619774	An Open-Label Phase II Study of the Combination of GSK2118436 and GSK1120212 in Patients With Metastatic Melanoma Which is Refractory or Resistant to BRAF Inhibitor https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01619774 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
81	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597908 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
82	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination	Einschluss-

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
	und ACTRN 126120010348 20	Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01584648 Abgerufen am 29.11.2017	kriterium E3 nicht erfüllt
83	EUCTR2011-006088-23-SE	A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, in combination together for treating a specific type of melanoma compared to another drug, vemurafenib that is approved for treating the same type of melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006088-23-SE Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
84	EUCTR2011-006087-49-SE	A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, for treating melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006087-49-SE Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
85	EUCTR2011-002545-35-GB und ISRCTN43327231	A randomised phase 2 study of paclitaxel with or without GSK1120212 in advanced wt BRAF melanoma - Paclitaxel +/- GSK1120212 in Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002545-35-GB Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
86	EUCTR2010-023837-45-DE	A Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023837-45-DE Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
87	NCT01266967	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain (Break MB). https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01266967 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
88	EUCTR2009-015298-11-DE	A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015298-11-DE Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
89	NCT01245062	GSK1120212 vs Chemotherapy in Advanced or Metastatic BRAF V600E/K Mutation-positive Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245062 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt

Nr.	Studien-ID	Zitat	Ausschlussgrund
90	EudraCT 2010-022838- 85-DE	A study of GSK1120212 compared with chemotherapy in patients with BRAF mutation positive advanced or metastatic melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-022838-85-DE Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
91	NCT01227889 und ACTRN 126110003119 54	A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01227889 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 nicht erfüllt
92	EUCTR2009- 015297-36-FR	A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in previously treated BRAF mutant metastatic melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015297-36-FR Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E5 nicht erfüllt
93	NCT01153763	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01153763 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E1 und E2 nicht erfüllt
94	NCT01328106	Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01328106 Abgerufen am 29.11.2017	Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-74 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 4-74 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-74 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie COMBI-AD (BRF115532)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der adjuvanten Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600E/K-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom</p> <p><u>Primäres Studienziel:</u> Nachweis der Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber Placebo bezüglich des rezidivfreien Überlebens</p> <p><u>Zentrales sekundäres Studienziel:</u> Nachweis der Überlegenheit der Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib gegenüber Placebo bezüglich des Gesamtüberlebens</p> <p><u>Weitere sekundäre Studienziele</u> Vergleich von Dabrafenib und Trametinib als Kombinationstherapie versus Placebo bezüglich des fernmetastasenfreien Überlebens Vergleich von Dabrafenib und Trametinib als Kombinationstherapie versus Placebo bezüglich der Rezidivfreiheit Charakterisierung des Sicherheitsprofils der Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib einschließlich der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen, neuen Tumoren an andere Lokalisationen und proliferative Hauterkrankungen</p>

Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte doppelblinde placebokontrollierte Phase-III-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der adjuvanten Kombinationsbehandlung mit Dabrafenib und Trametinib im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600E/K-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom</p> <p>Randomisierung der 870 Patienten im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus zu Studienbeginn (V600E, V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsgruppe (N = 438): Dabrafenib (150 mg bid) und Trametinib (2 mg qd) - Kontrollgruppe (N = 432): Placebos 2 <p>Es war eine Behandlungsdauer von 12 Monaten vorgesehen. Die Behandlung wurde bei Rezidiv, Tod, inakzeptabler Toxizität, oder Widerruf der Einwilligungserklärung vorzeitig beendet. Die Patienten wurden während und nach der Behandlungsperiode nachverfolgt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde insgesamt siebenmal geändert. Die ersten vier Amendments erfolgten zwischen dem 10. Oktober 2012 und dem 17. Januar 2013 noch bevor der erste Patient am 31. Januar 2013 eingeschlossen wurde. Die Amendments Nr. 5 bis Nr. 7 wurden vor der Studien-Entblindung implementiert. Folgende wesentliche Änderungen ergaben sich:</p> <p><u>Amendment 5 vom 24. Oktober 2013:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hinzufügen von dermatologischen Hautuntersuchungen im Monat 8 und 10 sowie Löschen der Hautuntersuchung im Monat 9, um eine Übereinstimmung mit dem „Global data sheet“ zur Dabrafenib-Monotherapie herzustellen. - Weitere, weniger relevante Änderungen <p><u>Amendment 7 vom 31. Mai 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des zuvor auf die RFS-Ereigniszahl (n = 467) ausgerichteten Zeitpunkts für den Datenschnitt zur Primäranalyse in einen neuen Follow-up-bezogenen Zeitpunkt (ca. 2,5 Jahre nach der Erstdosis des letzten Patienten), da die ursprüngliche Einschätzung zur Ereigniszahl aus dem Jahre 2012 deutlich unterschritten worden war. Der neue Datenschnitt für die Primäranalyse wurde auf den 30.6.2017 nach ca. 410 RFS-Ereignissen festgelegt. - Hinzufügen einer zweiten Interimsanalyse zum Gesamtüberleben nach ca. 299 Todesereignissen, um eine frühe Information zum Überleben zu erhalten, da die finale Analyse zum Gesamtüberleben (ursprüngliches Ziel bei 597 Ereignissen zum Gesamtüberleben) deutlich später als erwartet erreicht wird. - Weitere, weniger relevante Änderungen

4	Probanden / Patienten	Erwachsene Patienten mit komplett reseziertem, histologisch bestätigtem, BRAF-V600-Mutation-positivem, kutanem Stadium III-Hochrisikomelanom
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alter \geq 18 Jahre 2. Unterschriebene Einwilligungserklärung 3. Komplett reseziertes, histologisch bestätigtes Hochrisiko-Melanom der Haut (Stadium IIIa [Lymphknotenmetastase $>$ 1 mm], IIIb oder IIIc; Prüfplananhang 1 enthält die Leitlinien für die Stadieneinteilung), das mit dem Assay THxID von bioMerieux (bMx) positiv auf die BRAF-V600E/K-Mutation getestet wurde. Der Test wird in einem Zentrallabor durchgeführt. Patienten, bei denen ursprünglich ein Stadium I oder II Melanom diagnostiziert wurde, und bei denen erstmals ein Rezidiv in einem Lymphknoten festgestellt wird, sind ebenfalls geeignet, falls der Lymphknoten resezierbar ist. Patienten mit unbekanntem Primärtumor sind nicht geeignet. 4. Die Krankheitsfreiheit muss innerhalb von höchstens 12 Wochen vor der Randomisierung durch eine chirurgische Maßnahme erreicht worden sein (es gilt das Datum des jüngsten chirurgischen Eingriffs). 5. Der Patient muss sich von der Definitivoperation erholt haben (d.h., es darf keine nicht beherrschbare Wundinfektion vorliegen, und es dürfen keine Drainagen liegen). 6. Der Patient kann schlucken und orale Medikation bei sich behalten. Es liegt keine klinisch signifikante gastrointestinale Anomalie vor, die die Resorption verändern kann, wie ein Malabsorptionssyndrom oder eine größere Magen- oder Darmresektion. 7. Leistungsstatus gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 oder 1 8. Adäquate Organfunktion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl \geq $1,2 \times 10^9/l$ - Hämoglobin \geq 9 g/dl - Thrombozyten \geq $100 \times 10^9/l$ - Prothrombinzeit / International Normalized Ratio (INR) und partielle Thromboplastinzeit (PTT) \leq dem 1,5-fachen der Obergrenze des Normalbereichs - Albumin \geq 2,5 g/dl - Gesamtbilirubin \leq dem 1,5-fachen der Obergrenze des Normalbereichs - Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) \leq dem 2,5-fachen der Obergrenze des Normalbereichs - Serum-Kreatinin \leq 1,5 mg/dl - LVEF (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion) \geq der Untergrenze des Normalbereichs gemäß Echokardiogramm 9. Bei gebärfähigen Frauen muss innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation ein Serumschwangerschaftstest durchgeführt werden, dessen Ergebnis negativ ist, und sie müssen sich bereit erklären, ab

		<p>14 Tage vor der Randomisierung, während der gesamten Behandlungsphase und 4 Monate lang nach der letzten Verabreichung des Studienmedikation eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode gemäß der Definition in Prüfplanabschnitt 7.3.3 anzuwenden.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 10. Bekanntes Melanom der Mukosa oder des Auges oder Vorliegen von nicht resezierbaren In-Transit-Metastasen 11. Die Voruntersuchung ergibt Anzeichen für Fernmetastasen 12. Frühere Krebstherapie (Chemotherapie, Immuntherapie, biologische Therapie, Impfstherapie oder eine in der Erprobung befindliche Behandlung) einschließlich Strahlentherapie zur Behandlung des Melanoms. Eine frühere Operation zur Behandlung des Melanoms ist erlaubt. 13. Einnahme eines Prüfmedikaments innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten – je nachdem, was länger dauert – vor der Randomisierung 14. Derzeitige oder zu erwartende Anwendung einer nicht zulässigen Medikation 15. Bekannte, sofort oder verzögert auftretende Überempfindlichkeitsreaktion oder Idiosynkrasie gegen Medikamente, die chemisch mit den Studienmedikamenten verwandt sind, gegen deren Hilfsstoffe und/oder Dimethylsulfoxid (DMSO) 16. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 17. Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung einschließlich Melanom oder gleichzeitige andere maligne Erkrankung (Ausnahmen siehe unten). Patienten, bei denen schon früher ein malignes Melanom Stadium III oder zu irgendeinem Zeitpunkt eine maligne Erkrankung mit aktivierender RAS-Mutation vorlag, sind nicht geeignet. <i>HINWEIS:</i> Prospektive RAS-Testung ist nicht erforderlich. Falls jedoch Befunde aus früheren RAS-Testungen bekannt sind, müssen sie zur Beurteilung der Eignung herangezogen werden. Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> - Patienten mit maligner Erkrankung in der Vorgeschichte, die seit mindestens 5 Jahren krankheitsfrei sind, sind geeignet, ausgenommen solche mit aktivierender RAS-Mutation. - Patienten mit komplett reseziertem, nicht-melanomatösem Hautkrebs (z.B. Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) in der Vorgeschichte sind geeignet, unabhängig davon, wie lange die Resektion zurückliegt. - Patienten mit erfolgreich behandeltem <i>in situ</i> Karzinom sind geeignet. - Patienten, die mehrere primäre Melanome aufweisen, sind nur geeignet, wenn diese zeitgleich auftreten. Patienten mit mehreren, gleichzeitigen primären Melanomen, die voneinander entfernt liegen, sind geeignet, wenn jede der Läsionen entweder eine lokale Erkrankung oder eine resezierbare regionale Erkrankung darstellt. Derartige Fälle müssen mit dem
--	--	---

		<p>Medizinischen Monitor besprochen werden.</p> <p>18. Vorgeschichte oder Anzeichen eines kardiovaskulären Risikos, darunter eines der Folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anhand der Bazett-Formel hinsichtlich der Herzfrequenz korrigiertes QT-Intervall ≥ 480 ms. - Vorgeschichte von oder Anzeichen für derzeitige, klinisch signifikante, nicht beherrschte Herzrhythmusstörungen. - Vorgeschichte eines akuten Koronarsyndroms (einschließlich Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris), einer Koronarangioplastie oder einer Stentimplantation innerhalb von 6 Monaten vor der Randomisierung. - Vorgeschichte oder Anzeichen einer Herzinsuffizienz \geq Funktionsklasse II gemäß der Definition der Leitlinien der New York Heart Association (NYHA). - Patienten mit einem intrakardialen Defibrillator. - Anomale Morphologie der Herzklappen (\geq Grad 2), dokumentiert durch ein Echokardiogramm (Patienten mit einer Anomalie mit dem Schweregrad 1 [d.h. leichte Regurgitation/Stenose] können in die Studie aufgenommen werden). Patienten mit einer mäßig verdickten Herzklappe sollten nicht in die Studie aufgenommen werden. - Behandlungsrefraktäre Hypertonie, definiert als systolischer Blutdruck > 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg, der nicht mit einer antihypertensiven Therapie unter Kontrolle gebracht werden kann. <p>19. Frühere oder aktuelle Anzeichen/Risiko für einen Netzhautvenenverschluss oder eine Retinitis centralis serosa, darunter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prädisponierende Faktoren für einen Netzhautvenenverschluss oder eine Retinitis centralis serosa (z.B. nicht beherrschtes Glaukom oder nicht beherrschte Augendruckerhöhung, nicht beherrschte Hypertonie, nicht eingestellter Diabetes mellitus oder früheres Hyperviskositäts- oder Hyperkoagulabilitätssyndrom); oder - Sichtbarer pathologischer Befund an der Netzhaut bei einer Augenuntersuchung, der als Risikofaktor für einen Netzhautvenenverschluss oder eine Retinitis centralis serosa angesehen wird, beispielsweise: <ul style="list-style-type: none"> I. Anzeichen für eine neu aufgetretene Optikusexkavation. II. Anhand einer automatischen Perimetrie festgestellte Anzeichen für einen neu aufgetretenen Gesichtsfelddefekt. III. Innenaugendruck > 21 mmHg, gemessen anhand einer Tonographie. <p>20. Vorgeschichte einer klinisch bedeutsamen oder aktiven interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis.</p> <p>21. Schwerwiegende oder instabile vorbestehende Erkrankung (abgesehen von den oben als Ausnahme angegebenen malignen Erkrankungen), psychische Störung oder anderer</p>
--	--	---

		<p>Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten, das Einholen der Einwilligungserklärung oder die Compliance in Bezug auf die studienspezifischen Maßnahmen beeinträchtigen könnte.</p> <p>22. Schwangere oder stillende Frauen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>169 Zentren in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Taiwan, Tschechien, Vereinigtes Königreich, USA)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Kombinationstherapie-Arm (N = 438):</u> Dabrafenib 150 mg bid und Trametinib 2 mg qd zur oralen Einnahme</p> <p><u>Placebo-Arm (N = 432):</u> Placebo-Kapseln für Dabrafenib 150 mg bid und Placebo-Tabletten für Trametinib 2 mg qd zur oralen Einnahme</p> <p>Patienten in beiden Armen erhielten die Studienmedikation für 12 Monate oder bis zum Tumorrezidiv, zum Tod, zu einer inakzeptablen Toxizität oder zu einer Rücknahme der Einwilligungserklärung.</p> <p>Dabrafenib und Trametinib bzw. die dazugehörigen Placebo-Kapseln/Tabletten sollten jeweils morgens und jeden Tag zur möglichst gleichen Uhrzeit eingenommen werden. Die zweite Dosis zu Dabrafenib (150 mg) bzw. zu Dabrafenib-Placebo wurde ungefähr 12 Stunden nach der Morgendosis gegeben.</p> <p>Die Studienmedikation war oral mit ungefähr 200 ml Wasser entweder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen.</p> <p>Bei nicht zu tolerierenden Unverträglichkeiten waren Therapieunterbrechungen oder die folgenden Dosisanpassungen möglich:</p> <p>1. Dosisreduktionsstufe: Dabrafenib 100 mg bzw. Dabrafenib-Placebo 100 mg bid und Trametinib 1,5 mg bzw. Trametinib-Placebo 1,5 mg qd</p> <p>2. Dosisreduktionsstufe: Dabrafenib 75 mg bzw. Dabrafenib-Placebo 75 mg bid und Trametinib 1 mg bzw. Trametinib-Placebo 1 mg qd</p> <p>Dosisreduktionen unter Dabrafenib 75 mg bzw. Dabrafenib-Placebo 75 mg bid bzw. Trametinib 1 mg bzw. Trametinib-Placebo 1 mg qd waren nicht gestattet.</p> <p>Bei Therapieunterbrechung oder -abbruch von Trametinib bzw. Trametinib-Placebo konnte Dabrafenib bzw. Dabrafenib-Placebo fortgesetzt werden. Bei Therapieunterbrechung oder -abbruch von Dabrafenib bzw. Dabrafenib-Placebo konnte Trametinib bzw. Trametinib-Placebo fortgesetzt werden.</p>

6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u> Rezidivfreies Überleben (relapse-free survival, RFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten Ereignis: Lokales regionales Rezidiv, Fernmetastase, zweites primäres Melanom oder Tod durch jedwede Ursache - Falls keines dieser Ereignisse auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Evaluation. - Bei Patienten, bei denen ein Rezidiv oder ein Todesereignis nach längerem Loss-to-follow-up festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Evaluation, die kein Erkrankungsrezidiv vor dem Loss-to-follow-up zeigt. <p><u>Zentrales sekundäres Zielkriterium:</u> Gesamtüberleben (overall survival, OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod ungeachtete der zugrundeliegenden Todesursache - falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts <p><u>Weitere sekundären Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rezidivfreiheit (freedom from relapse, FFR) <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines lokalen/regionalen Rezidivs, einer Fernmetastasierung, eines zweiten primären Melanoms oder eines Todesereignisses wegen eines Melanoms oder einer behandlungsassoziierten Toxizität. - Patienten, die wegen eines anderen Tumors als Melanom oder wegen behandlungsassoziiierter Toxizität verstarben, wurden zum Todeszeitpunkt zensiert. - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Evaluation. - Bei Patienten, bei denen ein Rezidiv nach längerem Loss-to-follow-up festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Evaluation, die kein Erkrankungsrezidiv vor dem Loss-to-follow-up zeigt. 2. Fernmetastasenfreies Überleben (distant metastasis-free survival, DMFS) <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten Fernmetastase oder bis zum Todesdatum, je nachdem, welches dieser Ereignisse zuerst auftrat. - Falls keines dieser Ereignisse auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Evaluation. - Bei Patienten, bei denen eine Fernmetastase oder ein Todesereignis nach längerem Loss-to-follow-up festgestellt wurde, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Evaluation, die keine Fernmetastase vor dem Loss-to-follow-up zeigt. 3. Sicherheit

		<ul style="list-style-type: none"> - Kontinuierliche Überwachung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung. - Erfassung unerwünschter Ereignisse mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.1 kodiert und nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. <p><u>Erhebungszeitpunkte und -instrumente zur Wirksamkeit:</u> Die Bewertung der Frage, ob ein Rezidiv vorliegt, basierte auf Untersuchungen durch den Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Untersuchungen während der Therapie monatlich sowie während des Follow-ups alle 3 Monate bis zum Monat 24 und alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt. - Dermatologische Untersuchungen der Haut: Therapiemonate 2, 4, 6, 8, 10, 12 bzw. bis zum Behandlungsabbruch danach bis zu einem Rezidiv alle 3 Monate bis zum Monat 24 sowie alle 6 Monate nach diesem Zeitpunkt. - CT mit intravenösem und vorzugsweise zusätzlichem oralen Kontrastmittel vom Thorax, Abdomen und Becken bei Baseline und dann alle 3 Monate während der Behandlungsperiode sowie während des Follow-ups bis zum Monat 24, danach alle 6 Monate. Unter bestimmten Umständen war ein MRT des Thorax ebenfalls zulässig. Die Methode der Bildgebung musste während der Studie beibehalten werden. - Baseline-MRT des Gehirns bei allen Patienten. CT nur als Option, wenn MRT kontraindiziert oder nicht verfügbar. Nachfolgende Aufnahmen des Gehirns gemäß klinischer Indikation. - Biopsien bei Verdacht auf Rezidiv konnten durchgeführt werden, um die Diagnose zu bestätigen und um Gewebe für explorative Analysen zu erhalten. <p>Wenn zum Zeitpunkt eines vorzeitigen Therapieabbruchs (nach weniger als 12 Monaten Therapiedauer) noch kein Rezidiv vorlag, wurde innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis ein Therapieabbruch-Besuch durchgeführt und weitere Follow-up-Untersuchungen bis zum Tod oder dem Studienende entsprechend dem Untersuchungsplan sofern die Einwilligungserklärung nicht widerrufen wurde.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.

7	Fallzahl	<p>Geplante Rekrutierungszahl: 852 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 870 (Nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1 erhielten 438 Patienten Dabrafenib und Trametinib und 432 Patienten Placebo.)</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde auf Basis der folgenden Annahmen zum primären Endpunkt „rezidivfreies Überleben“ bestimmt: Um eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 15 Monaten im Placebo-Arm auf 21 Monate im Kombinationstherapie-Arm bzw. eine Hazard Ratio von 0,7143 mit einer Power von 95% und einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5% nachweisen zu können, wurde eine Mindest-Gesamtzahl von 467 RFS-Ereignissen errechnet. Basierend auf der Annahme einer 20,3-monatigen Rekrutierungsperiode, einer Rekrutierungsrate von 42 Patienten pro Monat sowie einem Randomisierungs-Verhältnis von 1:1 und Drop-out-Raten von 5% im Placebo-Arm und 15% im Kombinationstherapie-Arm ergab sich so ein Minimum von 852 zu rekrutierenden Patienten. Die finale Analyse wurde initial ca. 32 Monate nach Studienstart erwartet. Aufgrund der langsamer als ursprünglich angenommen eintretenden Ereignisse wurde mit Amendment Nr. 7 die primäre RFS-Analyse zu dem vorab definierten Datum für den Datenschnitt (30. Juni 2017) vorgesehen, bei dem ungefähr 410 RFS-Ereignisse erwartet wurden. Die Studienpower würde unter der Annahme von 405 RFS-Ereignissen und des ursprünglich angestrebten Behandlungseffekts mit einer Hazard-Ratio von 0,7143 ca. 92% betragen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine formelle Zwischenanalyse war geplant zum wichtigsten sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“. Die Kontrolle des Typ-1 Fehlers hinsichtlich der multiplen Endpunkte erfolgt anhand einer hierarchischen Testprozedur. Daher war vorgesehen, das Gesamtüberleben nur dann formal statistisch zu testen, wenn zum primären Wirksamkeitsendpunkt RFS eine statistische Signifikanz nachgewiesen wurde. Nach dem initialen Protokolldesign (vor Amendment Nr. 7) war die erste potentielle Zwischenbewertung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt der finalen RFS-Analyse nach 467 RFS-Ereignissen vorgesehen. Wenn dabei, basierend auf der O’Brien-Fleming-Adjustierung, keine Signifikanz zum Gesamtüberleben erreicht würde, sollte die finale Analyse zum Gesamtüberleben nach dem Tod von 70% der randomisierten Patienten (d. h. 597 Todesereignisse) durchgeführt werden. Bei Vorliegen einer Signifikanz in der Zwischenanalyse sollte keine weitere formale Analyse zum Gesamtüberleben durchgeführt werden.</p> <p>Entsprechend Amendment Nr. 7 wurde die erste Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben zum neu definierten Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen RFS-Auswertung durchgeführt. Ungefähr 150 Ereignisse zum Gesamtüberleben (ca. 25% der ursprünglich erwarteten Todesereignisse) wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juni 2017 erwartet. Eine zweite Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben ist nach ca. 50% der ursprünglich für die finale Gesamtüberlebensanalyse geplanten 597 Todesereignisse vorgesehen (d. h. nach ca. 299 Todesereignissen). Diese wird ungefähr im Jahre 2024 erwartet.</p>

		<p>Die finale Auswertung des Gesamtüberlebens wird wie ursprünglich geplant nach Eintreten von 597 Ereignissen durchgeführt.</p> <p>Die O'Brien-Fleming-Grenze wird für alle Analysen zum Gesamtüberleben verwendet, die im Amendment 7 geplant wurden, um die kumulative Typ-1-Fehlerrate bei 2,5% (einseitig) aufrecht zu erhalten. Mit den O'Brien-Fleming Grenzen liegen die Grenzen für die statistische Signifikanz für die 1. Zwischenanalyse bei einer HR von 0,493 (unter der Annahme von exakt 150 Ereignissen zum Gesamtüberleben), für die 2. Zwischenanalyse bei einer HR von 0,710 (unter der Annahme von exakt 299 Ereignissen zum Gesamtüberleben) sowie die finale Grenze für die statistische Signifikanz bei einer HR von 0,851 (bei der finale Auswertung unter der Annahme von exakt 597 Ereignissen zum Gesamtüberleben). Wenn eine der Zwischenanalysen zum Gesamtüberleben signifikant ist, wird keine weitere Analyse mehr durchgeführt. Die Annahmen zur Power zum Gesamtüberleben bleiben unverändert im Vergleich zum initialen Studienprotokolldesign, d. h. bei 597 Todesereignissen wird die Studie eine Power von 80% haben, um eine HR von 0,793 aufzudecken.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IVRS (Interactive Voice Response System).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 und war stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus zu Studienbeginn (V600E, V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC)
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	Vor Therapiebeginn wurde jedem Patienten mit Hilfe des IVRS eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IVRS. Nach Verifizierung aller verfügbaren Anforderungen kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IVRS, durch das der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Sowohl dem Sponsor als auch dem Studienpersonal einschließlich der Prüfarzte und den Patienten war die Zuteilung zur Kombinationstherapie oder zu Placebo nicht bekannt.</p> <p>Zu den Dabrafenib-Kapseln wurden gemachte Placebo-Kapseln zu Dabrafenib hergestellt, deren mg-Zahl, inaktive Hilfsstoffe und Film-Beschichtung identisch mit der Verum-Medikation waren. Gleiches traf auf die Trametinib-Tabletten und die Placebo-Tabletten zu Trametinib zu</p>

11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Siehe Item 11a
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es wurden folgende relevante Analysepopulationen festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intention-to-Treat-Population (ITT-Population) <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller randomisierten Patienten entsprechend dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip - Diese Population wurde bei den Wirksamkeitsanalysen zugrunde gelegt. 2. Sicherheitspopulation <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“) - Diese Population wurde bei den Sicherheitsanalysen und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugrunde gelegt. <p><u>Statistische Methoden zur Bewertung relevanter Zielkriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Gruppen mittels eines Logrank-Tests stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC) - Schätzung der Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls anhand des Pike-Schätzers - Kaplan-Meier-Schätzer für 1-, 2- und 3-Jahres-Überlebensraten mit 95%-Konfidenzintervall 2. Rezidivfreies Überleben <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des rezidivfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Gruppen mittels eines Logrank-Tests stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC) - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls anhand des Pike-Schätzers - Kaplan-Meier-Schätzer für 1-, 2- und 3-Jahres-Raten zum rezidivfreien Überleben mit 95%-Konfidenzintervall 3. Rezidivfreiheit (freedom from relapse, FFR) <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Rezidivfreiheit mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Gruppen mittels eines Logrank-Tests stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC) - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls anhand des Pike-Schätzers

		<p>4. Fernmetastasenfreies Überleben (distant metastasis-free survival, DMFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Rezidivfreiheit mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode - Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven zwischen den Gruppen mittels eines Logrank-Tests stratifiziert nach BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) und Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC) - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95%-Konfidenzintervalls anhand des Pike-Schätzers <p>5. Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Subgruppenanalysen:</u></p> <p>Um Erkenntnisse über die Konsistenz des Therapieeffekts zu erhalten, wurde für den primären Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ und den zentralen sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ eine Analyse des Effekts in folgenden präspezifizierten Subgruppen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BRAF-V600-Mutationsstatus (V600E / V600K) - Krankheitsstadium (IIIA/IIIB/IIIC) - Geschlecht (männlich / weiblich) - Alter beim Screening: < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre - Ethnische Zugehörigkeit: Weiß, Asiatisch, andere - Region: Nordamerika: USA und Kanada / Europa und Israel / Asien / Pazifik ohne Australien und Neuseeland / Südamerika / Australien und Neuseeland - Lymphknotenmetastasen: Mikrometastasen / Makrometastasen - Lymphknotenmetastasen (Mikrometastasen oder Makrometastasen) und primäre Tumorulzeration, d. h. Mikrometastasen und Ulzeration / Mikrometastasen und keine Ulzeration / Makrometastasen und Ulzeration / Makrometastasen und keine Ulzeration <p>Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Todesfälle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschlecht (männlich / weiblich) - Alter beim Screening: < 65 Jahre / ≥ 65 Jahre - Ethnische Zugehörigkeit: Weiß, Asiatisch, andere <p>Zusätzliche als posthoc-Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Region: Europa und Israel / Andere - ECOG-Performance Status 0 / 1 <p>Zusätzliche posthoc-Subgruppenanalysen zu den o. g. Subgruppen bzgl. der Endpunkte „Rezidivfreiheit“, „Fernmetastasenfreies Überleben“, „Rezidivrate“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Verschlechterung des VAS-Score um ≥10 Punkte“ und bzgl. der Sicherheitsparameter.</p> <p><u>Sensitivitäts- und Supportivanalysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Cox-Regressionsanalyse zum primären Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ (RFS, analog zur primären Analyse) und zum sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“: Ein stratifiziertes Cox-Regressions-

		<p>Modell mit der Therapie als Kovariate , stratifiziert nach den Randomisierungsstrata, wurde zur Schätzung der HR des RFS und des Gesamtüberlebens verwendet. Die exakte Methode wurde verwendet, um Situationen zu berücksichtigen, bei denen „Ties“ (gleichzeitige Ereignisse) bei den Ereigniszeiten vorlagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - RFS unabhängig vom Start einer neuen Antitumorthherapie und „extended loss to follow up“: Patienten mit Rezidiv oder Tod zu irgendeiner Zeit während der Therapie oder des Follow-ups wurden als Ereignis gewertet unabhängig davon, ob das Ereignis nach einem „extended loss to follow up“ oder nach der Einleitung einer neuen Antitumorthherapie aufgetreten ist. - RFS-Analyse, bei der neue Melanome nicht als Ereignis betrachtet wurden: Die RFS-Analyse wurde analog zur primären Analyse ausgewertet mit der Ausnahme, dass Rezidive aufgrund neu auftretender Melanome nicht als Ereignis gewertet wurden. - Cox-Regression mit prognostischen Faktoren als Kovariaten: Eine multivariates Cox-Regressions-Modell mit Stratifizierung gemäß Randomisierung und adjustiert bzgl. der zentralen prognostischen Baseline-Faktoren wurde mit der Therapie und den folgenden Kovariaten als Baseline-Faktoren modelliert: Geschlecht (männlich, weiblich), Stadium des Primärtumors (T1, T2, T3, T4), Tumorulzeration (Ja, Nein), Lymphknotenstaging (N1, N2, N3), In-Transit-Metastase (Ja, Nein) und Melanom-Subtyp (superfiziell ausbreitend, nodulär, andere). - Analysen unter Verwendung der Stratifizierung gemäß eCRF: Bei dieser Sensitivitätsanalyse wurde die primäre Effektivitätsanalyse wiederholt unter Verwendung der Strata aus dem elektronischen CRF anstelle der Klassifikation durch das IVRS-System. Das aktuelle Erkrankungsstadium (IIIA, IIIB, IIIC) wurde basierend auf dem jeweiligen Stadium des Primärtumors (T), der regionalen Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M) ermittelt.
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	<ul style="list-style-type: none"> a) Anzahl der randomisierten Patienten <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib plus Trametinib: n = 438 - Placebo: n = 432 b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib plus Trametinib: n = 435 - Placebo: n = 432 c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten: <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib plus Trametinib: n = 438 - Placebo: n = 432

13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Patientenstatus und Gründe für den Studienausschluss bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 30. Juni 2017 (Sicherheitspopulation):</p> <p>1. (A) Patientenstatus Dabrafenib plus Trametinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod: n = 60 (14%) - Follow-up noch laufend: n = 331 (76%) - Studienausschluss: n = 47 (11%) <ul style="list-style-type: none"> o Lost-to-Follow-up: n = 11 (3%) o Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 5 (1%) o Einwilligung zurückgezogen: n = 31 (7%) <p>(B1) Behandlungsstatus Dabrafenib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Behandlung komplettiert: 272 (63%) - Vorzeitiger Behandlungsabbruch: 163 (37%) - Primärer Grund für den Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> o Unerwünschtes Ereignis: 108 (25%) o Protokollabweichung: 2 (<1%) o Lost-to-Follow-up: 1 (<1%) o Entscheidung des Prüfarztes: 2 (<1%) o Entscheidung des Patienten oder Bevollmächtigten: 27 (6%) o Erkrankungsrezidiv: 23 (5%) <p>(B2) Behandlungsstatus Trametinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Behandlung komplettiert: 277 (64%) - Vorzeitiger Behandlungsabbruch: 158 (36%) - Primärer Grund für den Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> o Unerwünschtes Ereignis: 104 (24%) o Protokollabweichung: 2 (<1%) o Lost-to-Follow-up: 1 (<1%) o Entscheidung des Prüfarztes: 2 (<1%) o Entscheidung des Patienten oder Bevollmächtigten: 26 (6%) o Erkrankungsrezidiv: 23 (5%) <p>2. (A) Patientenstatus Placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod: n = 93 (22%) - Follow-up noch laufend: n = 277 (64%) - Studienausschluss: n = 62 (14%) <ul style="list-style-type: none"> o Lost-to-Follow-up: n = 18 (4%) o Entscheidung des behandelnden Arztes: n = 4 (<1%) o Einwilligung zurückgezogen: n = 40 (9%) <p>(B1) Behandlungsstatus Placebo-Dabrafenib.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Behandlung komplettiert: 227 (53%) - Vorzeitiger Behandlungsabbruch: 205 (47%) - Primärer Grund für den Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> o Unerwünschtes Ereignis: 12 (3%) o Protokollabweichung: 1 (<1%) o Lost-to-Follow-up: 1 (<1%) o Entscheidung des Prüfarztes: 5 (1%) o Entscheidung des Patienten oder Bevollmächtigten: 11 (3%) o Erkrankungsrezidiv: 175 (41%) <p>(B2) Behandlungsstatus Placebo-Trametinib.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geplante Behandlung komplettiert: 227 (53%)
------------	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> - Vorzeitiger Behandlungsabbruch: 205 (47%) - Primärer Grund für den Behandlungsabbruch: <ul style="list-style-type: none"> o Unerwünschtes Ereignis: 12 (3%) o Protokollabweichung: 1 (<1%) o Lost-to-Follow-up: 1 (<1%) o Entscheidung des Prüfarztes: 5 (1%) o Entscheidung des Patienten oder Bevollmächtigten: 11 (3%) o Erkrankungsrezidiv: 175 (41%)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Patienten wurden zwischen dem 31. Januar 2013 und dem 11. Dezember 2014 in die Studie aufgenommen bzw. randomisiert.</p> <p>Der Datenschnitt zur Primäranalyse erfolgte am 30. Juni 2017.</p> <p>Ursprünglich sollte die finale Primäranalyse auf Basis von 467 RFS-Ereignissen durchgeführt werden, wobei diese Ereigniszahl nach ca. 32 Monaten ab Studienstart und somit noch im Jahre 2015 erwartet wurde. Da bis zum 31.1.2017 nur 400 RFS-Ereignisse dokumentiert worden waren, wurde der zuvor auf die RFS-Ereigniszahl ausgerichtete Zeitpunkt für den Datenschnitt zur Primäranalyse in einen Follow-up-bezogenen Zeitpunkt geändert mit einem Follow-up von ca. 2,5 Jahren nach der Erstdosis des letzten Patienten. Hieraus resultierte der Datenschnitt am 30.06.2017 nach ca. 410 RFS-Ereignissen.</p> <p>Hiernach wurde die Nachbeobachtung hinsichtlich Gesamtüberleben fortgesetzt.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.
a: nach CONSORT 2010.		

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

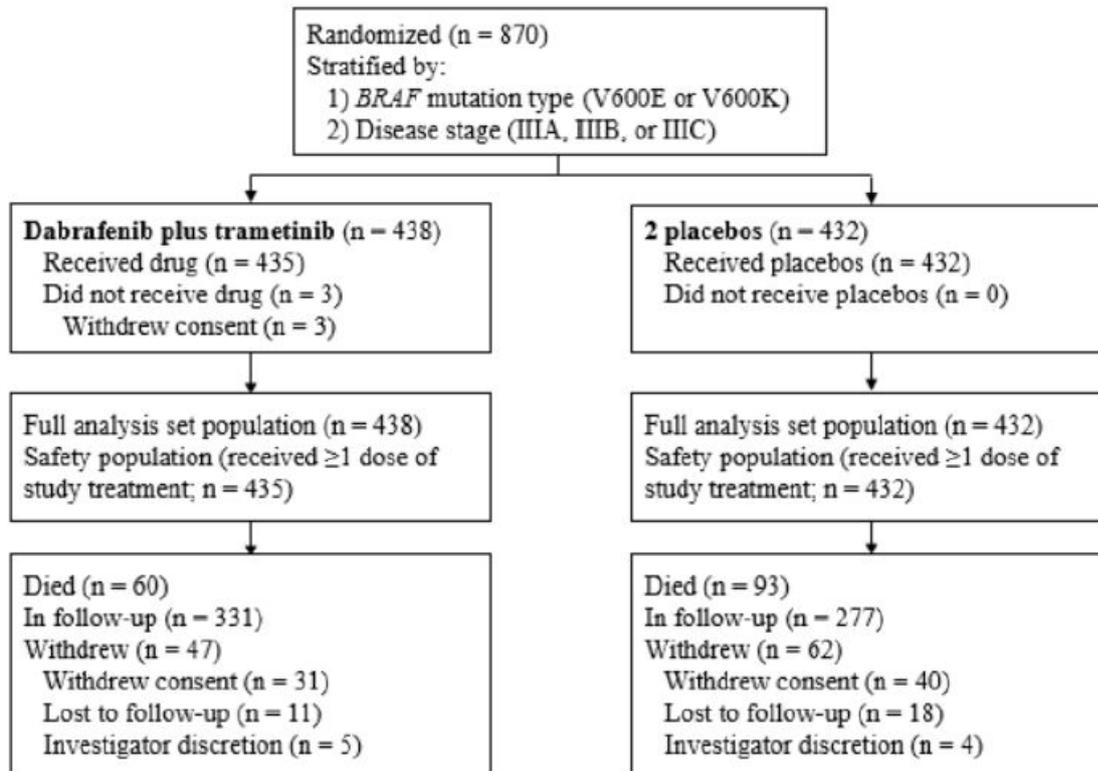


Abbildung 4-25 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie COMBI-AD

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 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie COMBI-AD

Studie: COMBI-AD (BRF115532)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharmaceuticals Corporation. 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. Clinical Study Report. 2017 Oct 12.	(52)
Novartis Pharma GmbH. BRF115532: 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. Zusatzanalysen	(60)
Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clinical Development and Drug Regulatory Affairs Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib). EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information, 16-Mar-2018	(58)
Novartis Pharmaceuticals Corporation. Clinical Development and Drug Regulatory Affairs Tafinlar® (dabrafenib) and Mekinist® (trametinib). EMEA/H/C/WS1274. Response to CHMP Request for Supplementary Information adopted 31-May-2018 mit Supplementary Information Appendix 1. 2018	(61, 62)
Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2017; 377: 1813-23.	(55)
Hauschild A, Santinami M, Long GV et al. PR COMBI-AD: Adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) for resected stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. Ann Oncology 2017; 28 (Supplement 5): v631.	(53)
Long GV, Hauschild A, Santinami M et al. Efficacy outcomes in the phase 3 COMBI-AD study of adjuvant dabrafenib (D) plus trametinib (T) versus placebo (PBO) in patients (pts) with stage III BRAF V600E/K-mutant melanoma. Pigment Cell and Melanoma Research 2018; 31 (1): 182-183.	(56)
Larkin J, Hauschild A, Santinami M et al. Dabrafenib plus trametinib as adjuvant treatment of resected BRAF-mutant stage III melanoma: Findings from the COMBI-AD trial analyzed based on American Joint Committee on Cancer Version 8 Classification. ASCO 2018; Abstract#9591	(54)
Schadendorf D, Hauschild A, Santinami M. Effect on Health-Related Quality of Life of adjuvant treatment with dabrafenib plus trametinib in patients with resected stage III BRAF-mutant melanoma. Presented at ASCO 2018	(57)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie** **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es liegt eine randomisierte kontrollierte Studie vor.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, ein doppelblinded Studiendesign vorlag und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie COMBI-AD daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Behandlungsgleichheit war durch die Verblindung gegeben, so dass die weiteren Therapien im Falle eines Rezidivs in beiden Studienarmen nach lokaler Behandlungspraxis durchgeführt wurden.

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

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Fernmetastasenfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Ein „Informative censoring“ ist wegen der Zensierung von Patienten mit einem lokalen/regionalen Rezidiv oder einem zweiten primären Melanom bei fehlendem adäquatem Follow-up bzgl. Fernmetastasen wahrscheinlich und deutet sich durch den höheren Anteil an Patienten im Placebo-Arm an, die von einer Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups betroffen waren (30% im Placebo-Arm vs. 23% im Kombinationstherapie-Arm), wenn dies mit der Zensierung im Zustand des beendeten Follow-ups beim primären Endpunkt RFS verglichen wird (8% im Placebo-Arm vs. 10% im Kombinationstherapie-Arm).

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ein „informative censoring“ ist wegen der Zensierung von Patienten mit einem lokalen/regionalen Rezidiv oder einem zweiten primären Melanom bei fehlendem adäquaten Follow-up hinsichtlich des Auftretens von Fernmetastasen möglich. Da mehr Patienten im Placebo-Arm von einer Zensierung im Zustand eines beendeten Follow-ups betroffen waren (30% vs. 23% im Kombinationstherapie-Arm), wirkt sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse aber zu Ungunsten der Kombinationstherapie aus, so dass diese eher eine Unterschätzung des Vorteils durch Dabrafenib und Trametinib bewirkt. Dies führt – in Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des IQWiG (65) – nicht zur Herabstufung der Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt.

Endpunkt: Rezidivfreiheit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Rezidivfreiheit“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Rezidivrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Rezidivrate“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Die Beobachtungszeiten zum EQ-5D VAS ab Randomisierung lagen im Kombinationstherapie-Arm bei durchschnittlich 28,0 Monaten (Standardabweichung 13,45; Median: 32,7 Monate) und im Placebo-Arm bei durchschnittlich 24,8 Monaten (Standardabweichung 14,90; Median 28,3 Monate). Zugleich lag ein signifikanter Unterschied bzgl. des RFS vor. Im Kombinationstherapie-Arm war der Median zum RFS nach 34 Monaten nicht erreicht im Vergleich zu 16,6 Monaten im Placebo-Arm. Da die Lebensqualität durch ein Rezidiv beeinträchtigt werden kann, ist bei dem vermehrten rezidivbedingten Ausscheiden und nicht ausgefüllten Fragebögen die Analyse zum Nachteil des Kombinationstherapie-Arms verzerrt.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Auch wenn die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorlagen, ergibt sich ein Verzerrungspotenzial durch das vermehrte Ausscheiden und eine höhere Zahl an nicht ausgefüllten Fragebögen von Patienten mit Rezidiv im Placebo-Arm als im Kombinationstherapie-Arm. Die Anzahl der Patienten, die z. B. zum Zeitpunkt „Monat 12“ ein Rezidiv erlitten hatten und den Fragebogen nicht ausfüllten, war im Kombinationstherapie-Arm um 75 geringer als im Placebo-Arm. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)“ als „hoch“ eingestuft. Da die Lebensqualität durch ein Rezidiv beeinträchtigt werden kann, ist bei dem vermehrten rezidivbedingt fehlenden Befunden im Placebo-Arm die Analyse zum Nachteil des Kombinationstherapie-Arms verzerrt.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (435 der 438 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 432 der 432 Patienten im Placebo-Arm).

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:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (435 der 438 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 432 der 432 Patienten im Placebo-Arm).

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:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „schwere unerwünschte Ereignisse“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (435 der 438 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 432 der 432 Patienten im Placebo-Arm).

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:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (435 der 438 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 432 der 432 Patienten im Placebo-Arm).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (435 der 438 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 432 der 432 Patienten im Placebo-Arm).

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

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine Doppelblindstudie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (435 der 438 Patienten im Kombinationstherapie-Arm und 432 der 432 Patienten im Placebo-Arm).

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:

Die Auswertung der Daten erfolgte internationalen Standards entsprechend anhand der Sicherheitspopulation. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen 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:

Anhang 4-G: Ergänzende Tabellen und Abbildungen zu unerwünschten Ereignissen nach Preferred terms

Tabelle 4-76 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Any Event	422 (97%)	380 (88%)
General disorders and administration site conditions		
Any event	371(85%)	221(51%)
Pyrexia	273(63%)	47(11%)
Fatigue	204(47%)	122(28%)
Chills	161(37%)	19(4%)
Influenza like illness	67(15%)	29(7%)
Asthenia	58(13%)	42(10%)
Oedema peripheral	58(13%)	19(4%)
Malaise	20(5%)	4(<1%)
Pain	12(3%)	2(<1%)
Peripheral swelling	12(3%)	7(2%)
Non-cardiac chest pain	7(2%)	3(<1%)
Xerosis	7(2%)	4(<1%)
Mucosal inflammation	6(1%)	5(1%)
Cyst	5(1%)	2(<1%)
Local swelling	5(1%)	1(<1%)
Axillary pain	4(<1%)	6(1%)
Hypothermia	4(<1%)	0
Thirst	4(<1%)	1(<1%)
Chest discomfort	3(<1%)	2(<1%)
Chest pain	3(<1%)	4(<1%)
Nodule	3(<1%)	3(<1%)
Discomfort	2(<1%)	0
Face oedema	2(<1%)	2(<1%)
Feeling hot	2(<1%)	2(<1%)
Mucosal dryness	2(<1%)	0
BRCA1 gene mutation	1(<1%)	0
Feeling abnormal	1(<1%)	0
Feeling of body temperature change	1(<1%)	0
Hunger	1(<1%)	0
Hyperpyrexia	1(<1%)	0
Ill-defined disorder	1(<1%)	1(<1%)
Impaired healing	1(<1%)	0
Inflammation	1(<1%)	1(<1%)
Localised oedema	1(<1%)	0
Papillitis	1(<1%)	0

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Swelling	1(<1%)	0
Systemic inflammatory response syndrome	1(<1%)	0
Temperature regulation disorder	1(<1%)	1(<1%)
Dysplasia	0	1(<1%)
Feeling cold	0	4(<1%)
Gait disturbance	0	2(<1%)
Generalised oedema	0	1(<1%)
Granuloma	0	1(<1%)
Induration	0	1(<1%)
Inflammatory pain	0	1(<1%)
Oedema	0	2(<1%)
Polyp	0	1(<1%)
Temperature intolerance	0	1(<1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Any event	326(75%)	210(49%)
Rash	106(24%)	47(11%)
Dry skin	55(13%)	32(7%)
Dermatitis acneiform	54(12%)	10(2%)
Erythema	48(11%)	14(3%)
Pruritus	40(9%)	29(7%)
Rash maculo-papular	31(7%)	11(3%)
Hyperhidrosis	30(7%)	7(2%)
Alopecia	24(6%)	18(4%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	24(6%)	6(1%)
Night sweats	23(5%)	11(3%)
Actinic keratosis	19(4%)	16(4%)
Rash macular	19(4%)	2(<1%)
Hyperkeratosis	17(4%)	15(3%)
Eczema	16(4%)	10(2%)
Acne	14(3%)	7(2%)
Erythema nodosum	14(3%)	0
Urticaria	14(3%)	3(<1%)
Panniculitis	13(3%)	0
Photosensitivity reaction	13(3%)	16(4%)
Skin lesion	13(3%)	15(3%)
Pruritus generalised	12(3%)	18(4%)
Rash generalised	8(2%)	8(2%)
Skin fissures	8(2%)	2(<1%)
Hair texture abnormal	7(2%)	5(1%)
Intertrigo	7(2%)	6(1%)
Rash erythematous	7(2%)	1(<1%)
Rash papular	7(2%)	4(<1%)

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Dermal cyst	6(1%)	4(<1%)
Dermatitis	6(1%)	1(<1%)
Palmoplantar keratoderma	6(1%)	2(<1%)
Psoriasis	6(1%)	3(<1%)
Generalised erythema	5(1%)	1(<1%)
Keratosis pilaris	5(1%)	7(2%)
Pain of skin	5(1%)	1(<1%)
Vitiligo	5(1%)	6(1%)
Cold sweat	4(<1%)	1(<1%)
Macule	4(<1%)	2(<1%)
Nail disorder	4(<1%)	2(<1%)
Papule	4(<1%)	2(<1%)
Rosacea	4(<1%)	4(<1%)
Seborrhoeic dermatitis	4(<1%)	2(<1%)
Skin mass	4(<1%)	2(<1%)
Skin plaque	4(<1%)	0
Skin reaction	4(<1%)	0
Swelling face	4(<1%)	1(<1%)
Onychoclasia	3(<1%)	3(<1%)
Skin disorder	3(<1%)	1(<1%)
Skin hypertrophy	3(<1%)	0
Solar lentigo	3(<1%)	2(<1%)
Erythema multiforme	2(<1%)	0
Lentigo	2(<1%)	1(<1%)
Rash pruritic	2(<1%)	2(<1%)
Scar pain	2(<1%)	2(<1%)
Skin exfoliation	2(<1%)	0
Solar dermatitis	2(<1%)	3(<1%)
Telangiectasia	2(<1%)	0
Actinic cheilitis	1(<1%)	0
Actinic elastosis	1(<1%)	0
Alopecia areata	1(<1%)	0
Androgenetic alopecia	1(<1%)	0
Angioedema	1(<1%)	0
Blood blister	1(<1%)	0
Cutaneous amyloidosis	1(<1%)	0
Cutaneous sarcoidosis	1(<1%)	0
Dermatitis allergic	1(<1%)	1(<1%)
Dermatitis bullous	1(<1%)	1(<1%)
Dermatitis contact	1(<1%)	1(<1%)
Dermatitis psoriasiform	1(<1%)	0
Drug eruption	1(<1%)	0
Dyshidrotic eczema	1(<1%)	1(<1%)

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Ecchymosis	1(<1%)	0
Eczema asteatotic	1(<1%)	1(<1%)
Hair growth abnormal	1(<1%)	2(<1%)
Hypersensitivity vasculitis	1(<1%)	0
Hypotrichosis	1(<1%)	0
Madarosis	1(<1%)	0
Miliaria	1(<1%)	1(<1%)
Myxoid cyst	1(<1%)	0
Nail dystrophy	1(<1%)	0
Nail toxicity	1(<1%)	0
Neurodermatitis	1(<1%)	1(<1%)
Nodular rash	1(<1%)	0
Onychalgia	1(<1%)	0
Onycholysis	1(<1%)	0
Pemphigoid	1(<1%)	0
Petechiae	1(<1%)	0
Prurigo	1(<1%)	1(<1%)
Purpura	1(<1%)	0
Rash vesicular	1(<1%)	0
Sebaceous hyperplasia	1(<1%)	0
Skin atrophy	1(<1%)	2(<1%)
Skin depigmentation	1(<1%)	1(<1%)
Skin erosion	1(<1%)	1(<1%)
Skin induration	1(<1%)	1(<1%)
Skin irritation	1(<1%)	0
Skin swelling	1(<1%)	1(<1%)
Skin toxicity	1(<1%)	0
Skin ulcer	1(<1%)	1(<1%)
Spider naevus	1(<1%)	0
Transient acantholytic dermatosis	1(<1%)	0
Xeroderma	1(<1%)	2(<1%)
Blister	0	1(<1%)
Butterfly rash	0	1(<1%)
Dandruff	0	2(<1%)
Decubitus ulcer	0	1(<1%)
Dermatitis exfoliative	0	1(<1%)
Eczema nummular	0	1(<1%)
Erythrosis	0	1(<1%)
Hypertrophic scar	0	1(<1%)
Itching scar	0	2(<1%)
Lichenoid keratosis	0	1(<1%)
Nail ridging	0	1(<1%)
Papulopustular rosacea	0	1(<1%)

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Piloerection	0	1(<1%)
Pityriasis	0	1(<1%)
Pityriasis rosea	0	2(<1%)
Rash follicular	0	1(<1%)
Skin burning sensation	0	1(<1%)
Skin discolouration	0	3(<1%)
Skin fibrosis	0	1(<1%)
Skin hyperpigmentation	0	1(<1%)
Stasis dermatitis	0	1(<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	323(74%)	195(45%)
Nausea	172(40%)	88(20%)
Diarrhoea	144(33%)	65(15%)
Vomiting	122(28%)	43(10%)
Constipation	51(12%)	27(6%)
Dry mouth	41(9%)	15(3%)
Abdominal pain	35(8%)	23(5%)
Abdominal pain upper	30(7%)	28(6%)
Dyspepsia	24(6%)	26(6%)
Stomatitis	21(5%)	6(1%)
Gastrooesophageal reflux disease	17(4%)	8(2%)
Mouth ulceration	17(4%)	7(2%)
Abdominal distension	9(2%)	8(2%)
Haemorrhoids	8(2%)	5(1%)
Flatulence	7(2%)	5(1%)
Aphthous ulcer	5(1%)	1(<1%)
Gingival bleeding	5(1%)	0
Toothache	5(1%)	2(<1%)
Abdominal discomfort	4(<1%)	6(1%)
Colitis	4(<1%)	0
Abdominal pain lower	3(<1%)	3(<1%)
Anal fissure	3(<1%)	0
Cheilitis	3(<1%)	1(<1%)
Dental caries	3(<1%)	0
Gastritis	3(<1%)	0
Haematochezia	3(<1%)	1(<1%)
Inguinal hernia	3(<1%)	1(<1%)
Lip dry	3(<1%)	0
Gastrointestinal disorder	2(<1%)	0
Gastrointestinal pain	2(<1%)	0
Glossodynia	2(<1%)	1(<1%)
Odynophagia	2(<1%)	0
Oral pain	2(<1%)	2(<1%)

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Rectal haemorrhage	2(<1%)	1(<1%)
Retching	2(<1%)	1(<1%)
Abdominal rigidity	1(<1%)	0
Abdominal tenderness	1(<1%)	0
Anal incontinence	1(<1%)	0
Anal skin tags	1(<1%)	0
Breath odour	1(<1%)	0
Chronic cheek biting	1(<1%)	0
Diverticulum	1(<1%)	1(<1%)
Dysphagia	1(<1%)	1(<1%)
Faeces discoloured	1(<1%)	3(<1%)
Food poisoning	1(<1%)	1(<1%)
Frequent bowel movements	1(<1%)	0
Irritable bowel syndrome	1(<1%)	0
Melaena	1(<1%)	0
Mesenteric panniculitis	1(<1%)	1(<1%)
Mouth haemorrhage	1(<1%)	0
Mouth swelling	1(<1%)	0
Noninfective gingivitis	1(<1%)	1(<1%)
Oral disorder	1(<1%)	1(<1%)
Oral dysaesthesia	1(<1%)	1(<1%)
Palatal disorder	1(<1%)	0
Pancreatic toxicity	1(<1%)	0
Pancreatitis	1(<1%)	0
Rectal fissure	1(<1%)	0
Retroperitoneal haematoma	1(<1%)	0
Sensitivity of teeth	1(<1%)	0
Tooth disorder	1(<1%)	0
Abdominal hernia	0	1(<1%)
Abnormal faeces	0	1(<1%)
Anal haemorrhage	0	1(<1%)
Auriculotemporal syndrome	0	1(<1%)
Bowel movement irregularity	0	1(<1%)
Change of bowel habit	0	1(<1%)
Faeces soft	0	1(<1%)
Noninfective sialoadenitis	0	1(<1%)
Oral mucosal hypertrophy	0	1(<1%)
Paraesthesia oral	0	1(<1%)
Plicated tongue	0	1(<1%)
Proctalgia	0	2(<1%)
Tongue coated	0	2(<1%)
Tooth discolouration	0	1(<1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Any event	257(59%)	165(38%)
Arthralgia	120(28%)	61(14%)
Myalgia	70(16%)	40(9%)
Pain in extremity	60(14%)	38(9%)
Muscle spasms	39(9%)	13(3%)
Back pain	38(9%)	34(8%)
Neck pain	17(4%)	10(2%)
Musculoskeletal pain	13(3%)	15(3%)
Joint swelling	12(3%)	4(<1%)
Musculoskeletal chest pain	10(2%)	7(2%)
Musculoskeletal stiffness	8(2%)	7(2%)
Flank pain	5(1%)	6(1%)
Groin pain	5(1%)	5(1%)
Bone pain	4(<1%)	5(1%)
Bursitis	3(<1%)	1(<1%)
Limb discomfort	3(<1%)	2(<1%)
Muscular weakness	3(<1%)	6(1%)
Musculoskeletal discomfort	3(<1%)	2(<1%)
Rhabdomyolysis	3(<1%)	0
Arthritis	2(<1%)	3(<1%)
Arthropathy	2(<1%)	0
Intervertebral disc protrusion	2(<1%)	0
Myopathy	2(<1%)	0
Peripheral arthritis	2(<1%)	1(<1%)
Rheumatoid arthritis	2(<1%)	0
Spinal pain	2(<1%)	0
Tendonitis	2(<1%)	2(<1%)
Arthritis reactive	1(<1%)	0
Bone lesion	1(<1%)	0
Fibromyalgia	1(<1%)	0
Haemarthrosis	1(<1%)	0
Joint effusion	1(<1%)	1(<1%)
Joint stiffness	1(<1%)	1(<1%)
Muscle fatigue	1(<1%)	0
Muscle tightness	1(<1%)	1(<1%)
Pain in jaw	1(<1%)	5(1%)
Plantar fasciitis	1(<1%)	0
Polyarthritis	1(<1%)	1(<1%)
Polymyalgia rheumatica	1(<1%)	0
Rheumatoid nodule	1(<1%)	0
Synovitis	1(<1%)	0
Tendon pain	1(<1%)	3(<1%)
Axillary mass	0	2(<1%)

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Costochondritis	0	1(<1%)
Dupuytren's contracture	0	1(<1%)
Joint range of motion decreased	0	1(<1%)
Mobility decreased	0	1(<1%)
Muscle contracture	0	1(<1%)
Osteoporosis	0	1(<1%)
Synovial cyst	0	2(<1%)
Torticollis	0	1(<1%)
Trigger finger	0	1(<1%)
Nervous system disorders		
Any event	234(54%)	158(37%)
Headache	170(39%)	102(24%)
Dizziness	36(8%)	33(8%)
Dysgeusia	29(7%)	12(3%)
Paraesthesia	13(3%)	16(4%)
Migraine	12(3%)	7(2%)
Syncope	9(2%)	3(<1%)
Lethargy	8(2%)	4(<1%)
Tremor	7(2%)	1(<1%)
Memory impairment	6(1%)	4(<1%)
Neuropathy peripheral	6(1%)	1(<1%)
Disturbance in attention	5(1%)	3(<1%)
Hypoaesthesia	5(1%)	4(<1%)
Presyncope	5(1%)	4(<1%)
Visual field defect	5(1%)	2(<1%)
Restless legs syndrome	4(<1%)	0
Amnesia	3(<1%)	3(<1%)
Facial paralysis	2(<1%)	1(<1%)
Hyperaesthesia	2(<1%)	1(<1%)
Migraine with aura	2(<1%)	0
Neuralgia	2(<1%)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	2(<1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	2(<1%)	4(<1%)
Sensory disturbance	2(<1%)	0
Somnolence	2(<1%)	1(<1%)
Ageusia	1(<1%)	0
Akathisia	1(<1%)	0
Anterograde amnesia	1(<1%)	1(<1%)
Balance disorder	1(<1%)	0
Burning sensation	1(<1%)	0
Cognitive disorder	1(<1%)	1(<1%)
Demyelinating polyneuropathy	1(<1%)	0
Dysaesthesia	1(<1%)	1(<1%)

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Dysarthria	1(<1%)	0
Epilepsy	1(<1%)	0
Facial nerve disorder	1(<1%)	0
Hemianopia	1(<1%)	0
Hypertonia	1(<1%)	0
Loss of consciousness	1(<1%)	0
Meningoradiculitis	1(<1%)	0
Parosmia	1(<1%)	0
Sciatica	1(<1%)	3(<1%)
Seizure	1(<1%)	0
Sinus headache	1(<1%)	0
Tension headache	1(<1%)	0
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1(<1%)
Aura	0	1(<1%)
Carpal tunnel syndrome	0	1(<1%)
Dyskinesia	0	1(<1%)
Formication	0	1(<1%)
Head discomfort	0	1(<1%)
Hypogeusia	0	1(<1%)
Incoherent	0	1(<1%)
Intracranial pressure increased	0	1(<1%)
Nerve compression	0	1(<1%)
Neurological symptom	0	1(<1%)
Radicular pain	0	1(<1%)
Radiculopathy	0	1(<1%)
Retrograde amnesia	0	1(<1%)
Speech disorder	0	1(<1%)
Trigeminal neuralgia	0	1(<1%)
Infections and infestations		
Any event	231(53%)	157(36%)
Nasopharyngitis	41(9%)	48(11%)
Urinary tract infection	26(6%)	9(2%)
Folliculitis	24(6%)	9(2%)
Upper respiratory tract infection	22(5%)	19(4%)
Influenza	18(4%)	7(2%)
Erysipelas	15(3%)	3(<1%)
Pharyngitis	13(3%)	6(1%)
Rash pustular	13(3%)	1(<1%)
Cellulitis	12(3%)	3(<1%)
Rhinitis	12(3%)	6(1%)
Bronchitis	9(2%)	4(<1%)
Sinusitis	9(2%)	9(2%)

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Conjunctivitis	8(2%)	9(2%)
Gastroenteritis	8(2%)	6(1%)
Fungal skin infection	7(2%)	3(<1%)
Oral herpes	7(2%)	5(1%)
Paronychia	6(1%)	1(<1%)
Respiratory tract infection	6(1%)	1(<1%)
Tinea pedis	6(1%)	2(<1%)
Ear infection	5(1%)	2(<1%)
Localised infection	5(1%)	0
Lower respiratory tract infection	5(1%)	4(<1%)
Tonsillitis	5(1%)	1(<1%)
Tooth abscess	5(1%)	1(<1%)
Gastroenteritis viral	4(<1%)	5(1%)
Onychomycosis	4(<1%)	3(<1%)
Pneumonia	4(<1%)	0
Sepsis	4(<1%)	0
Skin infection	4(<1%)	6(1%)
Angular cheilitis	3(<1%)	0
Cystitis	3(<1%)	1(<1%)
Furuncle	3(<1%)	2(<1%)
Gingivitis	3(<1%)	1(<1%)
Hordeolum	3(<1%)	0
Molluscum contagiosum	3(<1%)	1(<1%)
Nail infection	3(<1%)	1(<1%)
Oral candidiasis	3(<1%)	2(<1%)
Candida infection	2(<1%)	0
Dermo-hypodermatitis	2(<1%)	0
Groin abscess	2(<1%)	0
Infected bite	2(<1%)	1(<1%)
Lymphangitis	2(<1%)	0
Subcutaneous abscess	2(<1%)	1(<1%)
Tracheitis	2(<1%)	1(<1%)
Urosepsis	2(<1%)	0
Viral infection	2(<1%)	4(<1%)
Vulval abscess	2(<1%)	1(<1%)
Wound infection	2(<1%)	3(<1%)
Abscess jaw	1(<1%)	0
Abscess limb	1(<1%)	0
Abscess neck	1(<1%)	0
Bacteraemia	1(<1%)	0
Campylobacter gastroenteritis	1(<1%)	0
Cholecystitis infective	1(<1%)	0
Epstein-Barr virus infection	1(<1%)	0

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Escherichia urinary tract infection	1(<1%)	1(<1%)
Febrile infection	1(<1%)	1(<1%)
Fungal infection	1(<1%)	3(<1%)
Gastrointestinal infection	1(<1%)	0
Genital herpes	1(<1%)	0
Groin infection	1(<1%)	1(<1%)
Helicobacter infection	1(<1%)	0
Herpes virus infection	1(<1%)	2(<1%)
Herpes zoster	1(<1%)	4(<1%)
Histoplasmosis	1(<1%)	0
Laryngitis	1(<1%)	1(<1%)
Lung infection	1(<1%)	2(<1%)
Nasal vestibulitis	1(<1%)	0
Neutropenic infection	1(<1%)	0
Oropharyngeal candidiasis	1(<1%)	0
Parotitis	1(<1%)	0
Parvovirus infection	1(<1%)	0
Pharyngitis streptococcal	1(<1%)	0
Pharyngotonsillitis	1(<1%)	0
Pneumonia mycoplasmal	1(<1%)	0
Retinitis	1(<1%)	0
Salpingitis	1(<1%)	0
Tinea cruris	1(<1%)	0
Tooth infection	1(<1%)	5(1%)
Upper respiratory tract infection bacterial	1(<1%)	0
Viral upper respiratory tract infection	1(<1%)	0
Vulvovaginal candidiasis	1(<1%)	1(<1%)
Vulvovaginal mycotic infection	1(<1%)	0
Body tinea	0	2(<1%)
Bronchopulmonary aspergillosis	0	1(<1%)
Diverticulitis	0	1(<1%)
Dysentery	0	2(<1%)
Gastrointestinal viral infection	0	1(<1%)
Haemophilus infection	0	1(<1%)
Herpes simplex	0	3(<1%)
Infected dermal cyst	0	1(<1%)
Pharyngitis bacterial	0	1(<1%)
Post procedural infection	0	2(<1%)
Postoperative wound infection	0	2(<1%)
Pulpitis dental	0	1(<1%)
Respiratory tract infection bacterial	0	1(<1%)
Respiratory tract infection fungal	0	1(<1%)
Respiratory tract infection viral	0	1(<1%)

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Soft tissue infection	0	1(<1%)
Sweat gland infection	0	1(<1%)
Tracheobronchitis	0	1(<1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	164(38%)	82(19%)
Cough	73(17%)	33(8%)
Epistaxis	41(9%)	2(<1%)
Oropharyngeal pain	39(9%)	15(3%)
Dyspnoea	30(7%)	17(4%)
Dyspnoea exertional	6(1%)	1(<1%)
Nasal congestion	6(1%)	5(1%)
Rhinorrhoea	6(1%)	4(<1%)
Dysphonia	5(1%)	3(<1%)
Pulmonary embolism	5(1%)	2(<1%)
Sinus congestion	3(<1%)	3(<1%)
Laryngeal inflammation	2(<1%)	0
Lung disorder	2(<1%)	0
Nasal discomfort	2(<1%)	0
Nasal inflammation	2(<1%)	0
Nasal ulcer	2(<1%)	0
Pharyngeal erythema	2(<1%)	0
Sinus pain	2(<1%)	0
Wheezing	2(<1%)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	1(<1%)	0
Dry throat	1(<1%)	0
Haemoptysis	1(<1%)	0
Nasal dryness	1(<1%)	0
Oropharyngeal discomfort	1(<1%)	1(<1%)
Painful respiration	1(<1%)	0
Pleural effusion	1(<1%)	1(<1%)
Pleuritic pain	1(<1%)	1(<1%)
Pneumonitis	1(<1%)	0
Productive cough	1(<1%)	2(<1%)
Pulmonary granuloma	1(<1%)	0
Pulmonary hypertension	1(<1%)	0
Rales	1(<1%)	0
Respiratory gas exchange disorder	1(<1%)	0
Respiratory tract congestion	1(<1%)	1(<1%)
Rhinitis allergic	1(<1%)	1(<1%)
Upper-airway cough syndrome	1(<1%)	0
Allergic cough	0	1(<1%)
Asthma	0	1(<1%)
Hyperventilation	0	1(<1%)

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Lung cyst	0	1(<1%)
Orthopnoea	0	1(<1%)
Rhinalgia	0	2(<1%)
Sleep apnoea syndrome	0	1(<1%)
Tonsillar hypertrophy	0	1(<1%)
Vocal cord disorder	0	2(<1%)
Investigations		
Any event	159(37%)	60(14%)
Alanine aminotransferase increased	67(15%)	6(1%)
Aspartate aminotransferase increased	63(14%)	7(2%)
Blood alkaline phosphatase increased	31(7%)	1(<1%)
Blood lactate dehydrogenase increased	22(5%)	1(<1%)
Ejection fraction decreased	21(5%)	7(2%)
C-reactive protein increased	16(4%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	16(4%)	3(<1%)
Neutrophil count decreased	11(3%)	2(<1%)
Weight decreased	11(3%)	9(2%)
White blood cell count decreased	10(2%)	1(<1%)
Blood creatine phosphokinase increased	9(2%)	4(<1%)
Platelet count decreased	9(2%)	0
Body temperature increased	8(2%)	2(<1%)
Weight increased	6(1%)	6(1%)
Blood creatinine increased	5(1%)	2(<1%)
Hepatic enzyme increased	5(1%)	0
Intraocular pressure increased	5(1%)	2(<1%)
Lipase increased	4(<1%)	0
Lymphocyte count decreased	4(<1%)	0
Blood pressure increased	3(<1%)	1(<1%)
Liver function test increased	3(<1%)	1(<1%)
Platelet count increased	3(<1%)	1(<1%)
Amylase increased	2(<1%)	1(<1%)
Blood glucose increased	2(<1%)	2(<1%)
Blood potassium decreased	2(<1%)	0
Transaminases increased	2(<1%)	1(<1%)
Blood albumin decreased	1(<1%)	0
Blood bilirubin increased	1(<1%)	3(<1%)
Blood chloride decreased	1(<1%)	0
Blood culture positive	1(<1%)	0
Blood magnesium decreased	1(<1%)	0
Blood phosphorus decreased	1(<1%)	0
Blood potassium increased	1(<1%)	0
Blood pressure systolic increased	1(<1%)	1(<1%)
Blood sodium decreased	1(<1%)	0

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Blood thyroid stimulating hormone increased	1(<1%)	1(<1%)
Blood triglycerides increased	1(<1%)	0
Blood uric acid increased	1(<1%)	1(<1%)
Creatinine renal clearance increased	1(<1%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	1(<1%)	3(<1%)
Electrocardiogram T wave inversion	1(<1%)	0
Glomerular filtration rate abnormal	1(<1%)	0
Haemoglobin decreased	1(<1%)	0
International normalised ratio increased	1(<1%)	0
Intestinal transit time increased	1(<1%)	0
Liver function test abnormal	1(<1%)	0
Lymph node palpable	1(<1%)	0
Lymphocyte percentage increased	1(<1%)	0
Monocyte percentage increased	1(<1%)	0
Neutrophil count increased	1(<1%)	0
Pancreatic enzymes increased	1(<1%)	0
Staphylococcus test positive	1(<1%)	0
Troponin increased	1(<1%)	0
White blood cell count increased	1(<1%)	0
Blood cholesterol increased	0	1(<1%)
Blood iron decreased	0	1(<1%)
Blood pressure diastolic increased	0	1(<1%)
Blood urine present	0	1(<1%)
Electrocardiogram RR interval prolonged	0	1(<1%)
Human papilloma virus test positive	0	1(<1%)
Intraocular pressure test	0	1(<1%)
Right ventricular systolic pressure increased	0	1(<1%)
Vitamin B12 decreased	0	1(<1%)
Vascular disorders		
Any event	116(27%)	84(19%)
Hypertension	49(11%)	35(8%)
Lymphoedema	34(8%)	25(6%)
Hypotension	16(4%)	4(<1%)
Flushing	10(2%)	5(1%)
Hot flush	7(2%)	17(4%)
Lymphocele	3(<1%)	1(<1%)
Raynaud's phenomenon	3(<1%)	1(<1%)
Peripheral coldness	2(<1%)	0
Thrombophlebitis superficial	2(<1%)	0
Circulatory collapse	1(<1%)	0
Haematoma	1(<1%)	3(<1%)
Hypertensive crisis	1(<1%)	0
Orthostatic hypotension	1(<1%)	0

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Peripheral venous disease	1(<1%)	0
Phlebitis	1(<1%)	1(<1%)
Vascular occlusion	1(<1%)	0
Vascular pain	1(<1%)	0
Embolism	0	1(<1%)
Thrombosis	0	1(<1%)
Varicose vein	0	1(<1%)
Vein disorder	0	1(<1%)
Eye disorders		
Any event	114(26%)	63(15%)
Vision blurred	27(6%)	16(4%)
Dry eye	22(5%)	13(3%)
Eye pain	15(3%)	3(<1%)
Ocular hyperaemia	6(1%)	1(<1%)
Photophobia	6(1%)	8(2%)
Uveitis	6(1%)	0
Chorioretinopathy	5(1%)	1(<1%)
Photopsia	5(1%)	0
Blepharitis	4(<1%)	0
Eyelid oedema	4(<1%)	0
Lacrimation increased	4(<1%)	2(<1%)
Visual acuity reduced	4(<1%)	2(<1%)
Eye swelling	3(<1%)	1(<1%)
Iritis	3(<1%)	0
Papilloedema	3(<1%)	0
Retinal detachment	3(<1%)	1(<1%)
Visual impairment	3(<1%)	3(<1%)
Vitreous floaters	3(<1%)	2(<1%)
Cataract	2(<1%)	3(<1%)
Conjunctival hyperaemia	2(<1%)	3(<1%)
Eye allergy	2(<1%)	1(<1%)
Eye disorder	2(<1%)	1(<1%)
Eye pruritus	2(<1%)	2(<1%)
Foreign body sensation in eyes	2(<1%)	0
Glaucoma	2(<1%)	0
Macular oedema	2(<1%)	0
Retinal degeneration	2(<1%)	1(<1%)
Vitreous detachment	2(<1%)	1(<1%)
Asthenopia	1(<1%)	0
Blindness	1(<1%)	0
Chorioretinal disorder	1(<1%)	0
Choroiditis	1(<1%)	0
Dacryostenosis acquired	1(<1%)	0

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Detachment of macular retinal pigment epithelium	1(<1%)	0
Detachment of retinal pigment epithelium	1(<1%)	0
Dyschromatopsia	1(<1%)	0
Eye haemorrhage	1(<1%)	0
Eye irritation	1(<1%)	2(<1%)
Eye oedema	1(<1%)	0
Eyelid pain	1(<1%)	0
Eyelid ptosis	1(<1%)	0
Halo vision	1(<1%)	0
Iridocyclitis	1(<1%)	0
Keratitis	1(<1%)	0
Keratoconus	1(<1%)	0
Lacrimation decreased	1(<1%)	0
Macular hole	1(<1%)	1(<1%)
Ocular hypertension	1(<1%)	0
Retinal disorder	1(<1%)	0
Retinal haemorrhage	1(<1%)	1(<1%)
Retinal pigmentation	1(<1%)	0
Retinal thickening	1(<1%)	1(<1%)
Retinopathy	1(<1%)	0
Retinoschisis	1(<1%)	0
Scleritis	1(<1%)	0
Subretinal fluid	1(<1%)	0
Xerophthalmia	1(<1%)	1(<1%)
Abnormal sensation in eye	0	1(<1%)
Chalazion	0	1(<1%)
Conjunctival erosion	0	1(<1%)
Episcleritis	0	1(<1%)
Noninfective conjunctivitis	0	1(<1%)
Ocular discomfort	0	3(<1%)
Open angle glaucoma	0	1(<1%)
Optic disc disorder	0	1(<1%)
Retinal exudates	0	1(<1%)
Scleral discolouration	0	1(<1%)
Vitreous degeneration	0	1(<1%)
Metabolism and nutrition disorders		
Any event	96(22%)	40(9%)
Decreased appetite	48(11%)	25(6%)
Hyperglycaemia	12(3%)	3(<1%)
Hypokalaemia	12(3%)	2(<1%)
Hyponatraemia	10(2%)	1(<1%)
Dehydration	9(2%)	0

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Hypophosphataemia	8(2%)	2(<1%)
Diabetes mellitus	5(1%)	3(<1%)
Hypomagnesaemia	3(<1%)	1(<1%)
Increased appetite	3(<1%)	1(<1%)
Hyperlipidaemia	2(<1%)	1(<1%)
Hypoalbuminaemia	2(<1%)	0
Hypocalcaemia	2(<1%)	0
Vitamin D deficiency	2(<1%)	0
Hyperkalaemia	1(<1%)	1(<1%)
Hypochloraemia	1(<1%)	0
Hypoproteinaemia	1(<1%)	0
Polydipsia	1(<1%)	1(<1%)
Diabetes mellitus inadequate control	0	1(<1%)
Glucose tolerance impaired	0	1(<1%)
Hypertriglyceridaemia	0	1(<1%)
Hypoglycaemia	0	1(<1%)
Tetany	0	1(<1%)
Psychiatric disorders		
Any event	77(18%)	51(12%)
Insomnia	21(5%)	16(4%)
Anxiety	16(4%)	13(3%)
Depression	12(3%)	10(2%)
Mood altered	8(2%)	1(<1%)
Confusional state	7(2%)	2(<1%)
Sleep disorder	5(1%)	4(<1%)
Depressed mood	3(<1%)	7(2%)
Aggression	2(<1%)	0
Disorientation	2(<1%)	0
Libido decreased	2(<1%)	1(<1%)
Restlessness	2(<1%)	0
Agitation	1(<1%)	1(<1%)
Irritability	1(<1%)	1(<1%)
Libido disorder	1(<1%)	1(<1%)
Loss of libido	1(<1%)	0
Mental status changes	1(<1%)	0
Negative thoughts	1(<1%)	0
Nightmare	1(<1%)	0
Persistent depressive disorder	1(<1%)	0
Personality change	1(<1%)	0
Stress	1(<1%)	0
Abnormal dreams	0	1(<1%)
Acute stress disorder	0	1(<1%)
Affect lability	0	1(<1%)

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Affective disorder	0	1(<1%)
Illusion	0	1(<1%)
Mood swings	0	1(<1%)
Obsessive-compulsive disorder	0	1(<1%)
Tic	0	1(<1%)
Blood and lymphatic system disorders		
Any event	68(16%)	12(3%)
Neutropenia	35(8%)	4(<1%)
Anaemia	19(4%)	5(1%)
Thrombocytopenia	18(4%)	0
Leukopenia	14(3%)	0
Lymphopenia	13(3%)	0
Lymphadenopathy	4(<1%)	1(<1%)
Febrile neutropenia	2(<1%)	0
Lymphadenitis	2(<1%)	0
Eosinophilia	1(<1%)	0
Haemorrhagic anaemia	1(<1%)	0
Leukocytosis	1(<1%)	1(<1%)
Lymph node pain	1(<1%)	0
Lymphatic disorder	1(<1%)	0
Pancytopenia	1(<1%)	0
Thymus disorder	1(<1%)	0
Iron deficiency anaemia	0	1(<1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Any event	66(15%)	62(14%)
Seborrhoeic keratosis	19(4%)	17(4%)
Basal cell carcinoma	15(3%)	12(3%)
Melanocytic naevus	9(2%)	17(4%)
Skin papilloma	8(2%)	5(1%)
Acrochordon	3(<1%)	2(<1%)
Bowen's disease	3(<1%)	2(<1%)
Dysplastic naevus	3(<1%)	10(2%)
Haemangioma	3(<1%)	1(<1%)
Squamous cell carcinoma	3(<1%)	3(<1%)
Endometrial adenocarcinoma	2(<1%)	0
Fibrous histiocytoma	2(<1%)	0
Keratoacanthoma	2(<1%)	1(<1%)
Acanthoma	1(<1%)	1(<1%)
B-cell lymphoma	1(<1%)	0
Basosquamous carcinoma	1(<1%)	0
Benign neoplasm of skin	1(<1%)	0
Colon adenoma	1(<1%)	0
Eye naevus	1(<1%)	0

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Fibroadenoma of breast	1(<1%)	0
Focal nodular hyperplasia	1(<1%)	0
Lipoma	1(<1%)	2(<1%)
Malignant melanoma	1(<1%)	3(<1%)
Prostate cancer	1(<1%)	0
Squamous cell carcinoma of skin	1(<1%)	1(<1%)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1(<1%)
Haemangioma of liver	0	1(<1%)
Lentigo maligna	0	1(<1%)
Malignant melanoma in situ	0	2(<1%)
Metastases to central nervous system	0	1(<1%)
Papilloma	0	3(<1%)
Renal cancer	0	1(<1%)
Salivary gland adenoma	0	1(<1%)
Thyroid adenoma	0	1(<1%)
Tumour pain	0	1(<1%)
Viral acanthoma	0	1(<1%)
Injury, poisoning and procedural complications		
Any event	40(9%)	52(12%)
Sunburn	5(1%)	6(1%)
Contusion	4(<1%)	3(<1%)
Arthropod bite	3(<1%)	1(<1%)
Seroma	3(<1%)	4(<1%)
Thermal burn	3(<1%)	0
Corneal abrasion	2(<1%)	0
Head injury	2(<1%)	0
Skin abrasion	2(<1%)	0
Traumatic haematoma	2(<1%)	0
Animal bite	1(<1%)	0
Contrast media reaction	1(<1%)	2(<1%)
Eye burns	1(<1%)	1(<1%)
Face injury	1(<1%)	0
Facial bones fracture	1(<1%)	0
Fall	1(<1%)	4(<1%)
Joint dislocation	1(<1%)	0
Ligament rupture	1(<1%)	0
Limb injury	1(<1%)	1(<1%)
Muscle strain	1(<1%)	3(<1%)
Nasal injury	1(<1%)	0
Post procedural inflammation	1(<1%)	0
Rib fracture	1(<1%)	1(<1%)
Road traffic accident	1(<1%)	0
Skin wound	1(<1%)	0

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Spinal fracture	1(<1%)	0
Tooth fracture	1(<1%)	0
Upper limb fracture	1(<1%)	1(<1%)
Wound	1(<1%)	2(<1%)
Arthropod sting	0	1(<1%)
Back injury	0	1(<1%)
Bone contusion	0	1(<1%)
Eye contusion	0	1(<1%)
Eyelid contusion	0	1(<1%)
Joint injury	0	1(<1%)
Ligament injury	0	1(<1%)
Ligament sprain	0	2(<1%)
Lower limb fracture	0	1(<1%)
Pneumonitis chemical	0	1(<1%)
Post procedural complication	0	1(<1%)
Post procedural haemorrhage	0	1(<1%)
Post procedural oedema	0	1(<1%)
Post procedural swelling	0	1(<1%)
Procedural nausea	0	1(<1%)
Procedural pain	0	8(2%)
Scar	0	1(<1%)
Tendon rupture	0	1(<1%)
Wound dehiscence	0	1(<1%)
Reproductive system and breast disorders		
Any event	39(9%)	19(4%)
Ovarian cyst	6(1%)	1(<1%)
Erectile dysfunction	4(<1%)	2(<1%)
Dysmenorrhoea	3(<1%)	2(<1%)
Amenorrhoea	2(<1%)	2(<1%)
Breast mass	2(<1%)	0
Gynaecomastia	2(<1%)	0
Menorrhagia	2(<1%)	2(<1%)
Metrorrhagia	2(<1%)	0
Vaginal haemorrhage	2(<1%)	0
Vaginal inflammation	2(<1%)	0
Balanoposthitis	1(<1%)	0
Benign prostatic hyperplasia	1(<1%)	1(<1%)
Breast pain	1(<1%)	1(<1%)
Breast tenderness	1(<1%)	0
Cervical dysplasia	1(<1%)	1(<1%)
Endometrial thickening	1(<1%)	0
Menstruation irregular	1(<1%)	1(<1%)
Oligomenorrhoea	1(<1%)	0

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Ovarian disorder	1(<1%)	0
Priapism	1(<1%)	0
Prostatitis	1(<1%)	0
Pruritus genital	1(<1%)	0
Scrotal swelling	1(<1%)	0
Testicular disorder	1(<1%)	0
Testicular pain	1(<1%)	0
Uterine disorder	1(<1%)	0
Vulval ulceration	1(<1%)	0
Breast discharge	0	1(<1%)
Breast swelling	0	1(<1%)
Genital erythema	0	1(<1%)
Genital rash	0	2(<1%)
Menstruation delayed	0	1(<1%)
Testicular mass	0	1(<1%)
Vulvovaginal pruritus	0	1(<1%)
Renal and urinary disorders		
Any event	33(8%)	12(3%)
Pollakiuria	6(1%)	4(<1%)
Dysuria	5(1%)	0
Haematuria	4(<1%)	3(<1%)
Acute kidney injury	3(<1%)	0
Chromaturia	2(<1%)	0
Micturition urgency	2(<1%)	0
Nephrolithiasis	2(<1%)	0
Proteinuria	2(<1%)	0
Renal colic	2(<1%)	1(<1%)
Renal failure	2(<1%)	0
Calculus bladder	1(<1%)	0
Calculus urinary	1(<1%)	0
Genitourinary symptom	1(<1%)	0
Incontinence	1(<1%)	0
Nephrotic syndrome	1(<1%)	0
Nocturia	1(<1%)	0
Oliguria	1(<1%)	0
Renal impairment	1(<1%)	0
Renal pain	1(<1%)	1(<1%)
Urinary tract disorder	1(<1%)	0
Urinary tract pain	1(<1%)	0
Polyuria	0	1(<1%)
Renal vein thrombosis	0	1(<1%)
Urine odour abnormal	0	1(<1%)
Cardiac disorders		

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

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Any event	26(6%)	26(6%)
Atrial fibrillation	5(1%)	1(<1%)
Palpitations	5(1%)	6(1%)
Tachycardia	5(1%)	3(<1%)
Tricuspid valve incompetence	3(<1%)	0
Diastolic dysfunction	2(<1%)	4(<1%)
Atrioventricular block first degree	1(<1%)	0
Atrioventricular block second degree	1(<1%)	0
Cardiac steatosis	1(<1%)	0
Cardiovascular disorder	1(<1%)	0
Mitral valve incompetence	1(<1%)	0
Right ventricular failure	1(<1%)	0
Sinus bradycardia	1(<1%)	0
Ventricular extrasystoles	1(<1%)	0
Angina pectoris	0	1(<1%)
Arrhythmia	0	1(<1%)
Atrial flutter	0	1(<1%)
Atrioventricular block	0	1(<1%)
Bradycardia	0	3(<1%)
Brugada syndrome	0	1(<1%)
Bundle branch block right	0	1(<1%)
Cardiac ventricular thrombosis	0	1(<1%)
Left ventricular hypertrophy	0	1(<1%)
Pericardial effusion	0	1(<1%)
Pulmonary valve incompetence	0	1(<1%)
Supraventricular tachycardia	0	1(<1%)
Ear and labyrinth disorders		
Any event	18(4%)	21(5%)
Vertigo	10(2%)	12(3%)
Ear pain	4(<1%)	5(1%)
Tinnitus	3(<1%)	3(<1%)
Hypoacusis	1(<1%)	0
Otorrhoea	1(<1%)	0
Ear disorder	0	1(<1%)
Hepatobiliary disorders		
Any event	10(2%)	2(<1%)
Hepatocellular injury	4(<1%)	0
Drug-induced liver injury	1(<1%)	0
Gallbladder pain	1(<1%)	0
Hepatic pain	1(<1%)	0
Hepatotoxicity	1(<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	1(<1%)	0
Hypertransaminaemia	1(<1%)	0

Unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Hepatic haemorrhage	0	1(<1%)
Liver disorder	0	1(<1%)
Immune system disorders		
Any event	9(2%)	9(2%)
Seasonal allergy	6(1%)	4(<1%)
Hypersensitivity	2(<1%)	2(<1%)
Contrast media allergy	1(<1%)	4(<1%)
Endocrine disorders		
Any event	5(1%)	2(<1%)
Hypothyroidism	2(<1%)	0
Adrenal insufficiency	1(<1%)	0
Hyperthyroidism	1(<1%)	0
Primary hypothyroidism	1(<1%)	0
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	1(<1%)
Thyroid mass	0	1(<1%)
Congenital, familial and genetic disorders		
Any event	3(<1%)	2(<1%)
Dermoid cyst	1(<1%)	1(<1%)
Dysplastic naevus syndrome	1(<1%)	0
Keratosis follicular	1(<1%)	0
Factor XII deficiency	0	1(<1%)
Surgical and medical procedures		
Any event	2(<1%)	0
Dental implantation	1(<1%)	0
Tooth extraction	1(<1%)	0

Tabelle 4-77 (Anhang): Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC und PT

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Any Event	180 (41%)	61 (14%)
General disorders and administration site conditions		
Any event	49(11%)	4(<1%)
Pyrexia	23(5%)	2(<1%)
Fatigue	19(4%)	1(<1%)
Chills	6(1%)	0
Asthenia	2(<1%)	1(<1%)
Influenza like illness	2(<1%)	0
Pain	2(<1%)	0
Oedema peripheral	1(<1%)	0
Systemic inflammatory response syndrome	1(<1%)	0
Polyp	0	1(<1%)
Investigations		
Any event	45(10%)	8(2%)
Alanine aminotransferase increased	16(4%)	1(<1%)
Aspartate aminotransferase increased	16(4%)	1(<1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	7(2%)	1(<1%)
Blood alkaline phosphatase increased	3(<1%)	1(<1%)
Lipase increased	3(<1%)	0
Lymphocyte count decreased	3(<1%)	0
Amylase increased	2(<1%)	1(<1%)
Blood creatine phosphokinase increased	2(<1%)	0
Liver function test increased	2(<1%)	0
Neutrophil count decreased	2(<1%)	0
White blood cell count decreased	2(<1%)	0
Blood bilirubin increased	1(<1%)	0
Blood glucose increased	1(<1%)	1(<1%)
Blood pressure increased	1(<1%)	0
Blood pressure systolic increased	1(<1%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	1(<1%)	2(<1%)
Platelet count decreased	1(<1%)	0
Transaminases increased	1(<1%)	0
Troponin increased	1(<1%)	0
Ejection fraction decreased	0	1(<1%)
Electrocardiogram RR interval prolonged	0	1(<1%)
Weight increased	0	1(<1%)
Vascular disorders		
Any event	30(7%)	10(2%)
Hypertension	25(6%)	8(2%)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Hypotension	4(<1%)	0
Lymphoedema	1(<1%)	1(<1%)
Embolism	0	1(<1%)
Blood and lymphatic system disorders		
Any event	27(6%)	1(<1%)
Neutropenia	18(4%)	0
Lymphopenia	4(<1%)	0
Thrombocytopenia	3(<1%)	0
Anaemia	2(<1%)	1(<1%)
Febrile neutropenia	2(<1%)	0
Leukopenia	2(<1%)	0
Haemorrhagic anaemia	1(<1%)	0
Pancytopenia	1(<1%)	0
Infections and infestations		
Any event	27(6%)	7(2%)
Cellulitis	5(1%)	2(<1%)
Erysipelas	4(<1%)	1(<1%)
Sepsis	4(<1%)	0
Influenza	2(<1%)	0
Lower respiratory tract infection	2(<1%)	0
Vulval abscess	2(<1%)	0
Bacteraemia	1(<1%)	0
Cholecystitis infective	1(<1%)	0
Dermo-hypondermitis	1(<1%)	0
Febrile infection	1(<1%)	0
Groin abscess	1(<1%)	0
Groin infection	1(<1%)	0
Neutropenic infection	1(<1%)	0
Parvovirus infection	1(<1%)	0
Pharyngitis	1(<1%)	0
Urinary tract infection	1(<1%)	1(<1%)
Urosepsis	1(<1%)	0
Gastroenteritis viral	0	1(<1%)
Herpes zoster	0	1(<1%)
Soft tissue infection	0	1(<1%)
Wound infection	0	1(<1%)
Metabolism and nutrition disorders		
Any event	21(5%)	5(1%)
Hyperglycaemia	6(1%)	1(<1%)
Hyponatraemia	6(1%)	0
Hypokalaemia	4(<1%)	0
Hypophosphataemia	3(<1%)	2(<1%)
Decreased appetite	2(<1%)	0

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4):	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
System organ class		
Preferred term		
Diabetes mellitus	2(<1%)	0
Dehydration	1(<1%)	0
Diabetes mellitus inadequate control	0	1(<1%)
Glucose tolerance impaired	0	1(<1%)
Hyperkalaemia	0	1(<1%)
Nervous system disorders		
Any event	18(4%)	5(1%)
Headache	6(1%)	0
Syncope	3(<1%)	1(<1%)
Dizziness	2(<1%)	0
Facial paralysis	2(<1%)	0
Paraesthesia	2(<1%)	0
Demyelinating polyneuropathy	1(<1%)	0
Lethargy	1(<1%)	0
Loss of consciousness	1(<1%)	0
Meningoradiculitis	1(<1%)	0
Migraine	1(<1%)	1(<1%)
Presyncope	1(<1%)	0
Seizure	1(<1%)	0
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1(<1%)
Carpal tunnel syndrome	0	1(<1%)
Intracranial pressure increased	0	1(<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	16(4%)	3(<1%)
Diarrhoea	4(<1%)	1(<1%)
Nausea	4(<1%)	0
Vomiting	4(<1%)	0
Abdominal pain	1(<1%)	1(<1%)
Colitis	1(<1%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	1(<1%)	0
Inguinal hernia	1(<1%)	0
Pancreatic toxicity	1(<1%)	0
Pancreatitis	1(<1%)	0
Retroperitoneal haematoma	1(<1%)	0
Stomatitis	1(<1%)	0
Abdominal pain upper	0	1(<1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Any event	14(3%)	2(<1%)
Arthralgia	4(<1%)	0
Back pain	2(<1%)	2(<1%)
Pain in extremity	2(<1%)	0
Rhabdomyolysis	2(<1%)	0
Intervertebral disc protrusion	1(<1%)	0

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4):	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
System organ class		
Preferred term		
Muscular weakness	1(<1%)	0
Myalgia	1(<1%)	0
Myopathy	1(<1%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Any event	10(2%)	5(1%)
Dermatitis acneiform	2(<1%)	0
Erythema nodosum	2(<1%)	0
Rash macular	2(<1%)	0
Nodular rash	1(<1%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1(<1%)	2(<1%)
Panniculitis	1(<1%)	0
Pruritus generalised	1(<1%)	0
Rash maculo-papular	1(<1%)	1(<1%)
Skin swelling	1(<1%)	0
Urticaria	1(<1%)	0
Dermatitis exfoliative	0	1(<1%)
Psoriasis	0	1(<1%)
Rash	0	1(<1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	9(2%)	3(<1%)
Pulmonary embolism	5(1%)	2(<1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	1(<1%)	0
Dysphonia	1(<1%)	0
Lung disorder	1(<1%)	0
Respiratory gas exchange disorder	1(<1%)	0
Pleural effusion	0	1(<1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Any event	8(2%)	12(3%)
Basal cell carcinoma	2(<1%)	2(<1%)
Squamous cell carcinoma	2(<1%)	2(<1%)
B-cell lymphoma	1(<1%)	0
Endometrial adenocarcinoma	1(<1%)	0
Focal nodular hyperplasia	1(<1%)	0
Keratoacanthoma	1(<1%)	0
Malignant melanoma	1(<1%)	2(<1%)
Prostate cancer	1(<1%)	0
Squamous cell carcinoma of skin	1(<1%)	1(<1%)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1(<1%)
Lentigo maligna	0	1(<1%)
Malignant melanoma in situ	0	1(<1%)
Metastases to central nervous system	0	1(<1%)
Renal cancer	0	1(<1%)
Salivary gland adenoma	0	1(<1%)

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

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Thyroid adenoma	0	1(<1%)
Eye disorders		
Any event	6(1%)	1(<1%)
Vision blurred	2(<1%)	0
Chorioretinopathy	1(<1%)	0
Iritis	1(<1%)	0
Macular oedema	1(<1%)	0
Retinal detachment	1(<1%)	0
Uveitis	1(<1%)	0
Visual acuity reduced	1(<1%)	0
Cataract	0	1(<1%)
Renal and urinary disorders		
Any event	6(1%)	0
Acute kidney injury	2(<1%)	0
Calculus urinary	1(<1%)	0
Nephrolithiasis	1(<1%)	0
Nephrotic syndrome	1(<1%)	0
Renal colic	1(<1%)	0
Psychiatric disorders		
Any event	5(1%)	1(<1%)
Depression	2(<1%)	0
Anxiety	1(<1%)	1(<1%)
Mental status changes	1(<1%)	0
Stress	1(<1%)	0
Hepatobiliary disorders		
Any event	3(<1%)	1(<1%)
Drug-induced liver injury	1(<1%)	0
Hepatotoxicity	1(<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	1(<1%)	0
Hepatic haemorrhage	0	1(<1%)
Cardiac disorders		
Any event	2(<1%)	2(<1%)
Atrial fibrillation	2(<1%)	1(<1%)
Tachycardia	1(<1%)	1(<1%)
Injury, poisoning and procedural complications		
Any event	2(<1%)	1(<1%)
Seroma	1(<1%)	0
Upper limb fracture	1(<1%)	0
Limb injury	0	1(<1%)
Reproductive system and breast disorders		
Any event	2(<1%)	1(<1%)
Erectile dysfunction	1(<1%)	0
Vulval ulceration	1(<1%)	0

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4): System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Testicular mass	0	1(<1%)

Tabelle 4-78 (Anhang): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Any Event	155(36%)	44(10%)
General disorders and administration site conditions		
Any event	73(17%)	4(<1%)
Pyrexia	67(15%)	4(<1%)
Chills	13(3%)	0
Influenza like illness	3(<1%)	0
Fatigue	2(<1%)	0
Asthenia	1(<1%)	0
Systemic inflammatory response syndrome	1(<1%)	0
Infections and infestations		
Any event	36(8%)	8(2%)
Erysipelas	8(2%)	1(<1%)
Cellulitis	5(1%)	1(<1%)
Sepsis	4(<1%)	0
Lower respiratory tract infection	3(<1%)	0
Pneumonia	3(<1%)	0
Influenza	2(<1%)	0
Abscess jaw	1(<1%)	0
Cholecystitis infective	1(<1%)	0
Epstein-Barr virus infection	1(<1%)	0
Febrile infection	1(<1%)	0
Gastroenteritis	1(<1%)	0
Groin abscess	1(<1%)	0
Groin infection	1(<1%)	0
Parvovirus infection	1(<1%)	0
Pharyngitis	1(<1%)	0
Rash pustular	1(<1%)	0
Retinitis	1(<1%)	0
Salpingitis	1(<1%)	0
Upper respiratory tract infection	1(<1%)	0
Urosepsis	1(<1%)	0
Vulval abscess	1(<1%)	0
Herpes zoster	0	1(<1%)
Post procedural infection	0	1(<1%)
Soft tissue infection	0	1(<1%)
Subcutaneous abscess	0	1(<1%)
Urinary tract infection	0	1(<1%)
Wound infection	0	1(<1%)
Investigations		
Any event	18(4%)	6(1%)
Ejection fraction decreased	13(3%)	5(1%)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Alanine aminotransferase increased	3(<1%)	0
Aspartate aminotransferase increased	2(<1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	1(<1%)	0
Transaminases increased	1(<1%)	0
Troponin increased	1(<1%)	0
Right ventricular systolic pressure increased	0	1(<1%)
Nervous system disorders		
Any event	13(3%)	3(<1%)
Headache	4(<1%)	0
Dizziness	2(<1%)	0
Presyncope	2(<1%)	0
Demyelinating polyneuropathy	1(<1%)	0
Facial paralysis	1(<1%)	0
Loss of consciousness	1(<1%)	0
Meningoradiculitis	1(<1%)	0
Migraine	1(<1%)	1(<1%)
Paraesthesia	1(<1%)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	1(<1%)	0
Seizure	1(<1%)	0
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1(<1%)
Carpal tunnel syndrome	0	1(<1%)
Gastrointestinal disorders		
Any event	11(3%)	2(<1%)
Vomiting	4(<1%)	0
Abdominal pain	1(<1%)	0
Diarrhoea	1(<1%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	1(<1%)	0
Inguinal hernia	1(<1%)	0
Pancreatic toxicity	1(<1%)	0
Pancreatitis	1(<1%)	0
Retroperitoneal haematoma	1(<1%)	0
Abdominal pain upper	0	1(<1%)
Proctalgia	0	1(<1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Any event	11(3%)	14(3%)
Squamous cell carcinoma	3(<1%)	3(<1%)
Bowen's disease	2(<1%)	2(<1%)
Endometrial adenocarcinoma	2(<1%)	0
B-cell lymphoma	1(<1%)	0
Colon adenoma	1(<1%)	0
Focal nodular hyperplasia	1(<1%)	0
Keratoacanthoma	1(<1%)	1(<1%)
Malignant melanoma	1(<1%)	3(<1%)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Prostate cancer	1(<1%)	0
Squamous cell carcinoma of skin	1(<1%)	1(<1%)
Acanthoma	0	1(<1%)
Basal cell carcinoma	0	1(<1%)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1(<1%)
Lentigo maligna	0	1(<1%)
Malignant melanoma in situ	0	1(<1%)
Renal cancer	0	1(<1%)
Salivary gland adenoma	0	1(<1%)
Eye disorders		
Any event	9(2%)	0
Chorioretinopathy	5(1%)	0
Retinal detachment	2(<1%)	0
Uveitis	2(<1%)	0
Iritis	1(<1%)	0
Macular oedema	1(<1%)	0
Visual acuity reduced	1(<1%)	0
Metabolism and nutrition disorders		
Any event	8(2%)	1(<1%)
Dehydration	4(<1%)	0
Hyperglycaemia	2(<1%)	0
Decreased appetite	1(<1%)	0
Hyponatraemia	1(<1%)	0
Diabetes mellitus inadequate control	0	1(<1%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	7(2%)	1(<1%)
Pulmonary embolism	3(<1%)	1(<1%)
Chronic obstructive pulmonary disease	1(<1%)	0
Lung disorder	1(<1%)	0
Pleural effusion	1(<1%)	0
Pulmonary hypertension	1(<1%)	0
Vascular disorders		
Any event	7(2%)	2(<1%)
Hypotension	6(1%)	0
Vascular occlusion	1(<1%)	0
Embolism	0	1(<1%)
Lymphoedema	0	1(<1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Any event	6(1%)	0
Rhabdomyolysis	2(<1%)	0
Arthralgia	1(<1%)	0
Intervertebral disc protrusion	1(<1%)	0
Myopathy	1(<1%)	0

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Pain in extremity	1(<1%)	0
Blood and lymphatic system disorders		
Any event	5(1%)	0
Febrile neutropenia	2(<1%)	0
Haemorrhagic anaemia	1(<1%)	0
Neutropenia	1(<1%)	0
Pancytopenia	1(<1%)	0
Renal and urinary disorders		
Any event	5(1%)	0
Acute kidney injury	2(<1%)	0
Calculus urinary	1(<1%)	0
Nephrotic syndrome	1(<1%)	0
Renal colic	1(<1%)	0
Hepatobiliary disorders		
Any event	3(<1%)	1(<1%)
Drug-induced liver injury	1(<1%)	0
Hepatotoxicity	1(<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	1(<1%)	0
Hepatic haemorrhage	0	1(<1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders		
Any event	3(<1%)	0
Erythema nodosum	1(<1%)	0
Panniculitis	1(<1%)	0
Rash generalised	1(<1%)	0
Cardiac disorders		
Any event	2(<1%)	2(<1%)
Atrial fibrillation	1(<1%)	0
Atrioventricular block second degree	1(<1%)	0
Cardiac ventricular thrombosis	0	1(<1%)
Tachycardia	0	1(<1%)
Reproductive system and breast disorders		
Any event	2(<1%)	1(<1%)
Ovarian disorder	1(<1%)	0
Priapism	1(<1%)	0
Testicular mass	0	1(<1%)
Injury, poisoning and procedural complications		
Any event	1(<1%)	4(<1%)
Seroma	1(<1%)	1(<1%)
Limb injury	0	1(<1%)
Post procedural haemorrhage	0	1(<1%)
Upper limb fracture	0	1(<1%)
Psychiatric disorders		

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Any event	1(<1%)	1(<1%)
Mental status changes	1(<1%)	0
Obsessive-compulsive disorder	0	1(<1%)
Endocrine disorders		
Any event	0	1(<1%)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	1(<1%)

Tabelle 4-79 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten: System organ class Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=435)	Placebo (N=432)
Any Event	114(26%)	12(3%)
General disorders and administration site conditions		
Any event	51(12%)	0
Pyrexia	38(9%)	0
Chills	16(4%)	0
Fatigue	8(2%)	0
Discomfort	1(<1%)	0
Influenza like illness	1(<1%)	0
Malaise	1(<1%)	0
Oedema peripheral	1(<1%)	0
Papillitis	1(<1%)	0
Systemic inflammatory response syndrome	1(<1%)	0
Investigations		
Any event	17(4%)	2(<1%)
Alanine aminotransferase increased	7(2%)	0
Aspartate aminotransferase increased	5(1%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	3(<1%)	0
Ejection fraction decreased	3(<1%)	2(<1%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2(<1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	1(<1%)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	1(<1%)	0
Body temperature increased	1(<1%)	0
Lipase increased	1(<1%)	0
Liver function test increased	1(<1%)	0
Neutrophil count decreased	1(<1%)	0
Transaminases increased	1(<1%)	0
Troponin increased	1(<1%)	0
Nervous system disorders		
Any event	14(3%)	1(<1%)
Headache	6(1%)	0
Paraesthesia	2(<1%)	0
Demyelinating polyneuropathy	1(<1%)	0
Dizziness	1(<1%)	0
Dysarthria	1(<1%)	0
Facial paralysis	1(<1%)	0
Meningoradiculitis	1(<1%)	0
Neuropathy peripheral	1(<1%)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	1(<1%)	0
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1(<1%)

Skin and subcutaneous tissue disorders		
Any event	14(3%)	2(<1%)
Rash macular	4(<1%)	0
Erythema nodosum	2(<1%)	0
Rash	2(<1%)	0
Erythema	1(<1%)	0
Hyperhidrosis	1(<1%)	0
Nail toxicity	1(<1%)	0
Night sweats	1(<1%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1(<1%)	1(<1%)
Panniculitis	1(<1%)	0
Pruritus	1(<1%)	0
Swelling face	0	1(<1%)
Eye disorders		
Any event	11(3%)	0
Uveitis	4(<1%)	0
Retinal detachment	2(<1%)	0
Vision blurred	2(<1%)	0
Chorioretinopathy	1(<1%)	0
Conjunctival hyperaemia	1(<1%)	0
Detachment of macular retinal pigment epithelium	1(<1%)	0
Iritis	1(<1%)	0
Macular oedema	1(<1%)	0
Papilloedema	1(<1%)	0
Visual acuity reduced	1(<1%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Any event	10(2%)	0
Arthralgia	5(1%)	0
Myalgia	2(<1%)	0
Myopathy	2(<1%)	0
Pain in extremity	1(<1%)	0
Rhabdomyolysis	1(<1%)	0
Blood and lymphatic system disorders		
Any event	7(2%)	0
Neutropenia	5(1%)	0
Leukopenia	2(<1%)	0
Anaemia	1(<1%)	0
Febrile neutropenia	1(<1%)	0
Gastrointestinal disorders		
Any event	6(1%)	1(<1%)
Nausea	5(1%)	1(<1%)
Vomiting	2(<1%)	1(<1%)
Abdominal pain upper	1(<1%)	0
Stomatitis	1(<1%)	0
Diarrhoea	0	1(<1%)
Infections and infestations		

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

Any event	5(1%)	0
Furuncle	1(<1%)	0
Histoplasmosis	1(<1%)	0
Lower respiratory tract infection	1(<1%)	0
Pneumonia	1(<1%)	0
Rash pustular	1(<1%)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Any event	5(1%)	1(<1%)
Cough	1(<1%)	0
Dyspnoea exertional	1(<1%)	0
Pleural effusion	1(<1%)	0
Pulmonary embolism	1(<1%)	0
Pulmonary hypertension	1(<1%)	0
Respiratory gas exchange disorder	1(<1%)	0
Vocal cord disorder	0	1(<1%)
Hepatobiliary disorders		
Any event	4(<1%)	0
Drug-induced liver injury	1(<1%)	0
Hepatocellular injury	1(<1%)	0
Hepatotoxicity	1(<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	1(<1%)	0
Metabolism and nutrition disorders		
Any event	3(<1%)	0
Decreased appetite	2(<1%)	0
Hyponatraemia	1(<1%)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)		
Any event	2(<1%)	3(<1%)
B-cell lymphoma	1(<1%)	0
Prostate cancer	1(<1%)	0
Bladder transitional cell carcinoma	0	1(<1%)
Malignant melanoma	0	2(<1%)
Psychiatric disorders		
Any event	2(<1%)	0
Confusional state	1(<1%)	0
Depression	1(<1%)	0
Renal and urinary disorders		
Any event	2(<1%)	0
Acute kidney injury	1(<1%)	0
Nephrotic syndrome	1(<1%)	0
Vascular disorders		
Any event	2(<1%)	1(<1%)
Hypotension	1(<1%)	0
Vascular occlusion	1(<1%)	0
Embolism	0	1(<1%)
Cardiac disorders		
Any event	1(<1%)	0

Atrioventricular block second degree	1(<1%)	0
Reproductive system and breast disorders		
Any event	1(<1%)	0
Vaginal inflammation	1(<1%)	0
Immune system disorders		
Any event	0	1(<1%)
Hypersensitivity	0	1(<1%)

Tabelle 4-80 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem CTCAE-Grad: Dabrafenib + Trametinib-Arm (n=435)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Dabrafenib + Trametinib:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Skin Related Toxicities					
Any Event	202 (46%)	65 (15%)	7 (2%)	0	274 (63%)
Rash	89 (20%)	17 (4%)	0	0	106 (24%)
Dry skin	49 (11%)	6 (1%)	0	0	55 (13%)
Erythema	44 (10%)	4 (<1%)	0	0	48 (11%)
Pruritus	35 (8%)	5 (1%)	0	0	40 (9%)
Rash maculo-papular	23 (5%)	7 (2%)	1 (<1%)	0	31 (7%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	13 (3%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	24 (6%)
Rash macular	13 (3%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	19 (4%)
Eczema	12 (3%)	4 (<1%)	0	0	16 (4%)
Photosensitivity reaction	11 (3%)	2 (<1%)	0	0	13 (3%)
Rash pustular	10 (2%)	3 (<1%)	0	0	13 (3%)
Skin lesion	12 (3%)	1 (<1%)	0	0	13 (3%)
Pruritus generalised	9 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	12 (3%)
Rash generalised	6 (1%)	2 (<1%)	0	0	8 (2%)
Skin fissures	7 (2%)	1 (<1%)	0	0	8 (2%)
Intertrigo	4 (<1%)	3 (<1%)	0	0	7 (2%)
Rash erythematous	6 (1%)	1 (<1%)	0	0	7 (2%)
Rash papular	5 (1%)	2 (<1%)	0	0	7 (2%)
Dermatitis	5 (1%)	1 (<1%)	0	0	6 (1%)
Psoriasis	5 (1%)	1 (<1%)	0	0	6 (1%)
Generalised erythema	4 (<1%)	1 (<1%)	0	0	5 (1%)
Pain of skin	5 (1%)	0	0	0	5 (1%)
Sunburn	5 (1%)	0	0	0	5 (1%)
Blepharitis	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	4 (<1%)
Contusion	4 (<1%)	0	0	0	4 (<1%)
Macule	4 (<1%)	0	0	0	4 (<1%)
Papule	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	4 (<1%)
Seborrhoeic dermatitis	3 (<1%)	1 (<1%)	0	0	4 (<1%)
Skin plaque	4 (<1%)	0	0	0	4 (<1%)
Skin reaction	4 (<1%)	0	0	0	4 (<1%)
Angular cheilitis	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Cheilitis	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Skin disorder	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Erythema multiforme	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Rash pruritic	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Scar pain	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Skin abrasion	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Skin exfoliation	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Dabrafenib + Trametinib:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Solar dermatitis	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Actinic elastosis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Anal skin tags	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Blood blister	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Cutaneous sarcoidosis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Dermatitis allergic	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Dermatitis bullous	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Dermatitis contact	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Dermatitis psoriasiform	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Drug eruption	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Dyshidrotic eczema	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eczema asteatotic	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Eyelid pain	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Myxoid cyst	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Neurodermatitis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Nodular rash	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Pemphigoid	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Prurigo	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Pruritus genital	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Rash vesicular	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin erosion	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin induration	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin irritation	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin swelling	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Skin toxicity	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin wound	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Transient acantholytic dermatosis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Vulval ulceration	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Blister	0	0	0	0	0
Butterfly rash	0	0	0	0	0
Dandruff	0	0	0	0	0
Decubitus ulcer	0	0	0	0	0
Dermatitis exfoliative	0	0	0	0	0
Eczema nummular	0	0	0	0	0
Erythrosis	0	0	0	0	0
Eyelid contusion	0	0	0	0	0
Genital erythema	0	0	0	0	0
Genital rash	0	0	0	0	0
Granuloma	0	0	0	0	0
Itching scar	0	0	0	0	0
Pityriasis	0	0	0	0	0
Pityriasis rosea	0	0	0	0	0

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Dabrafenib + Trametinib:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Rash follicular	0	0	0	0	0
Scar	0	0	0	0	0
Skin burning sensation	0	0	0	0	0
Skin discolouration	0	0	0	0	0
Skin fibrosis	0	0	0	0	0
Stasis dermatitis	0	0	0	0	0
Vulvovaginal pruritus	0	0	0	0	0
Hepatic Disorders					
Any Event	37 (9%)	25 (6%)	29 (7%)	0	91 (21%)
Alanine aminotransferase increased	33 (8%)	18 (4%)	16 (4%)	0	67 (15%)
Aspartate aminotransferase increased	38 (9%)	9 (2%)	16 (4%)	0	63 (14%)
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (2%)	2 (<1%)	7 (2%)	0	16 (4%)
Hepatic enzyme increased	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	5 (1%)
Hepatocellular injury	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	4 (<1%)
Transaminases increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Blood bilirubin increased	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Drug-induced liver injury	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hepatic pain	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Hepatotoxicity	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hyperbilirubinaemia	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hypertransaminasaemia	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Liver function test abnormal	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Liver disorder	0	0	0	0	0
Diarrhoea					
Any Event	115 (26%)	25 (6%)	4 (<1%)	0	144 (33%)
Diarrhoea	115 (26%)	25 (6%)	4 (<1%)	0	144 (33%)
Ocular Events					
Any Event	56 (13%)	9 (2%)	3 (<1%)	1 (<1%)	69 (16%)
Vision blurred	21 (5%)	4 (<1%)	2 (<1%)	0	27 (6%)
Dry eye	21 (5%)	1 (<1%)	0	0	22 (5%)
Photophobia	6 (1%)	0	0	0	6 (1%)
Chorioretinopathy	3 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	5 (1%)
Intraocular pressure increased	3 (<1%)	2 (<1%)	0	0	5 (1%)
Photopsia	5 (1%)	0	0	0	5 (1%)
Visual acuity reduced	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	4 (<1%)
Papilloedema	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Visual impairment	1 (<1%)	2 (<1%)	0	0	3 (<1%)
Vitreous floaters	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Glaucoma	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Detachment of retinal pigment epithelium	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Dabrafenib + Trametinib:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Eye naevus	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Halo vision	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Retinal haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Retinopathy	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Cardiac-related events					
Any Event	8 (2%)	14 (3%)	0	0	22 (5%)
Ejection fraction decreased	7 (2%)	14 (3%)	0	0	21 (5%)
Right ventricular failure	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Pneumonitis/Interstitial lung disease					
Any Event	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Pneumonitis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Hypertension					
Any Event	8 (2%)	18 (4%)	27 (6%)	0	53 (12%)
Hypertension	8 (2%)	16 (4%)	25 (6%)	0	49 (11%)
Blood pressure increased	0	2 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (<1%)
Blood pressure systolic increased	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hypertensive crisis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Blood pressure diastolic increased	0	0	0	0	0
Hypersensitivity					
Any Event	70 (16%)	20 (5%)	4 (<1%)	0	94 (22%)
Dermatitis acneiform	44 (10%)	8 (2%)	2 (<1%)	0	54 (12%)
Erythema nodosum	5 (1%)	7 (2%)	2 (<1%)	0	14 (3%)
Urticaria	7 (2%)	6 (1%)	1 (<1%)	0	14 (3%)
Eyelid oedema	4 (<1%)	0	0	0	4 (<1%)
Swelling face	4 (<1%)	0	0	0	4 (<1%)
Eye swelling	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Eye allergy	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Face oedema	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Hypersensitivity	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Angioedema	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Circulatory collapse	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Contrast media allergy	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Contrast media reaction	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eye oedema	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Hypersensitivity vasculitis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Mouth swelling	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Rhinitis allergic	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Allergic cough	0	0	0	0	0
Pyrexia					
Any Event	131 (30%)	136 (31%)	24 (6%)	1 (<1%)	292 (67%)
Pyrexia	124 (29%)	126 (29%)	22 (5%)	1 (<1%)	273 (63%)

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Dabrafenib + Trametinib:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Influenza like illness	46 (11%)	19 (4%)	2 (<1%)	0	67 (15%)
Body temperature increased	7 (2%)	1 (<1%)	0	0	8 (2%)
Hyperpyrexia	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Systemic inflammatory response syndrome	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Cutaneous Squamous Cell Carcinoma including Keratoacanthoma					
Any Event	2 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	6 (1%)
Bowen's disease	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)
Squamous cell carcinoma	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
Keratoacanthoma	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Basosquamous carcinoma	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Non-cutaneous secondary/recurrent malignancies					
Any Event	2 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)
Endometrial adenocarcinoma	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	2 (<1%)
B-cell lymphoma	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Dysplastic naevus syndrome	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Prostate cancer	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Bladder transitional cell carcinoma	0	0	0	0	0
Metastases to central nervous system	0	0	0	0	0
Renal cancer	0	0	0	0	0
New primary melanoma					
Any Event	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Malignant melanoma	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Lentigo maligna	0	0	0	0	0
Malignant melanoma in situ	0	0	0	0	0
Pre-renal and intrinsic renal failure					
Any Event	3 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	7 (2%)
Acute kidney injury	1 (<1%)	0	1 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
Renal failure	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Oliguria	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Renal impairment	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Pancreatitis					
Any Event	2 (<1%)	0	3 (<1%)	1 (<1%)	6 (1%)
Lipase increased	1 (<1%)	0	2 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)
Amylase increased	0	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Pancreatic enzymes increased	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Pancreatitis	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Hyperglycemia					

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Dabrafenib + Trametinib:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Any Event	5 (1%)	5 (1%)	8 (2%)	0	18 (4%)
Hyperglycaemia	2 (<1%)	4 (<1%)	6 (1%)	0	12 (3%)
Diabetes mellitus	2 (<1%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	5 (1%)
Blood glucose increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Diabetes mellitus inadequate control	0	0	0	0	0
Glucose tolerance impaired	0	0	0	0	0
Bleeding events					
Any Event	63 (14%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	67 (15%)
Epistaxis	40 (9%)	1 (<1%)	0	0	41 (9%)
Gingival bleeding	5 (1%)	0	0	0	5 (1%)
Haematuria	4 (<1%)	0	0	0	4 (<1%)
Haematochezia	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)
Menorrhagia	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Metrorrhagia	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Rectal haemorrhage	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Traumatic haematoma	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Vaginal haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Ecchymosis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eye haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Haemarthrosis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Haematoma	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Haemoglobin decreased	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Haemoptysis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Haemorrhagic anaemia	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
International normalised ratio increased	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Melaena	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Mouth haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Petechiae	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Purpura	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Retroperitoneal haematoma	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Anal haemorrhage	0	0	0	0	0
Blood urine present	0	0	0	0	0
Bone contusion	0	0	0	0	0
Eye contusion	0	0	0	0	0
Hepatic haemorrhage	0	0	0	0	0
Post procedural haemorrhage	0	0	0	0	0
Neutropenia					
Any Event	6 (1%)	24 (6%)	21 (5%)	0	51 (12%)
Neutropenia	2 (<1%)	15 (3%)	18 (4%)	0	35 (8%)
Leukopenia	3 (<1%)	9 (2%)	2 (<1%)	0	14 (3%)
Neutrophil count decreased	4 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)	0	11 (3%)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Dabrafenib + Trametinib:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
White blood cell count decreased	3 (<1%)	5 (1%)	2 (<1%)	0	10 (2%)
Febrile neutropenia	0	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Neutropenic infection	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Pancytopenia	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Oedema					
Any Event	58 (13%)	27 (6%)	2 (<1%)	0	87 (20%)
Oedema peripheral	39 (9%)	18 (4%)	1 (<1%)	0	58 (13%)
Lymphoedema	23 (5%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	34 (8%)
Localised oedema	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Generalised oedema	0	0	0	0	0
Oedema	0	0	0	0	0
Deep vein thrombosis/Pulmonary embolism					
Any Event	1 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)	0	7 (2%)
Pulmonary embolism	0	0	5 (1%)	0	5 (1%)
Thrombophlebitis superficial	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Cardiac ventricular thrombosis	0	0	0	0	0
Embolism	0	0	0	0	0
Renal vein thrombosis	0	0	0	0	0
Thrombosis	0	0	0	0	0
Uveitis					
Any Event	4 (<1%)	6 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	12 (3%)
Uveitis	1 (<1%)	4 (<1%)	0	1 (<1%)	6 (1%)
Iritis	1 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	3 (<1%)
Choroiditis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Iridocyclitis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Retinitis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

Tabelle 4-81 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach maximalem CTCAE-Grad: Placebo-Arm (n=432)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Placebo:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Skin Related Toxicities					
Any Event	138 (32%)	27 (6%)	5 (1%)	0	170 (39%)
Rash	42 (10%)	4 (<1%)	1 (<1%)	0	47 (11%)
Dry skin	29 (7%)	3 (<1%)	0	0	32 (7%)
Erythema	13 (3%)	1 (<1%)	0	0	14 (3%)
Pruritus	27 (6%)	2 (<1%)	0	0	29 (7%)
Rash maculo-papular	8 (2%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	11 (3%)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	4 (<1%)	0	2 (<1%)	0	6 (1%)
Rash macular	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Eczema	8 (2%)	2 (<1%)	0	0	10 (2%)
Photosensitivity reaction	15 (3%)	1 (<1%)	0	0	16 (4%)
Rash pustular	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin lesion	14 (3%)	1 (<1%)	0	0	15 (3%)
Pruritus generalised	16 (4%)	2 (<1%)	0	0	18 (4%)
Rash generalised	6 (1%)	2 (<1%)	0	0	8 (2%)
Skin fissures	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Intertrigo	6 (1%)	0	0	0	6 (1%)
Rash erythematous	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Rash papular	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	4 (<1%)
Dermatitis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Psoriasis	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)
Generalised erythema	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Pain of skin	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Sunburn	4 (<1%)	2 (<1%)	0	0	6 (1%)
Blepharitis	0	0	0	0	0
Contusion	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Macule	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Papule	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Seborrhoeic dermatitis	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Skin plaque	0	0	0	0	0
Skin reaction	0	0	0	0	0
Angular cheilitis	0	0	0	0	0
Cheilitis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin disorder	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Erythema multiforme	0	0	0	0	0
Rash pruritic	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Scar pain	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Skin abrasion	0	0	0	0	0
Skin exfoliation	0	0	0	0	0
Solar dermatitis	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Placebo:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Actinic elastosis	0	0	0	0	0
Anal skin tags	0	0	0	0	0
Blood blister	0	0	0	0	0
Cutaneous sarcoidosis	0	0	0	0	0
Dermatitis allergic	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Dermatitis bullous	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Dermatitis contact	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Dermatitis psoriasiform	0	0	0	0	0
Drug eruption	0	0	0	0	0
Dyshidrotic eczema	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Eczema asteatotic	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eyelid pain	0	0	0	0	0
Myxoid cyst	0	0	0	0	0
Neurodermatitis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Nodular rash	0	0	0	0	0
Pemphigoid	0	0	0	0	0
Prurigo	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Pruritus genital	0	0	0	0	0
Rash vesicular	0	0	0	0	0
Skin erosion	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin induration	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin irritation	0	0	0	0	0
Skin swelling	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin toxicity	0	0	0	0	0
Skin wound	0	0	0	0	0
Transient acantholytic dermatosis	0	0	0	0	0
Vulval ulceration	0	0	0	0	0
Blister	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Butterfly rash	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Dandruff	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Decubitus ulcer	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Dermatitis exfoliative	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Eczema nummular	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Erythrosis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eyelid contusion	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Genital erythema	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Genital rash	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Granuloma	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Itching scar	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Pityriasis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Pityriasis rosea	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Rash follicular	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Scar	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Placebo:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Skin burning sensation	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Skin discolouration	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)
Skin fibrosis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Stasis dermatitis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Vulvovaginal pruritus	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Hepatic Disorders					
Any Event	10 (2%)	1 (<1%)	2 (<1%)	0	13 (3%)
Alanine aminotransferase increased	4 (<1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	6 (1%)
Aspartate aminotransferase increased	5 (1%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	7 (2%)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (<1%)	0	1 (<1%)	0	3 (<1%)
Hepatic enzyme increased	0	0	0	0	0
Hepatocellular injury	0	0	0	0	0
Transaminases increased	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Blood bilirubin increased	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)
Drug-induced liver injury	0	0	0	0	0
Hepatic pain	0	0	0	0	0
Hepatotoxicity	0	0	0	0	0
Hyperbilirubinaemia	0	0	0	0	0
Hypertransaminasaemia	0	0	0	0	0
Liver function test abnormal	0	0	0	0	0
Liver disorder	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Diarrhoea					
Any Event	53 (12%)	11 (3%)	1 (<1%)	0	65 (15%)
Diarrhoea	53 (12%)	11 (3%)	1 (<1%)	0	65 (15%)
Ocular Events					
Any Event	36 (8%)	5 (1%)	0	0	41 (9%)
Vision blurred	15 (3%)	1 (<1%)	0	0	16 (4%)
Dry eye	12 (3%)	1 (<1%)	0	0	13 (3%)
Photophobia	7 (2%)	1 (<1%)	0	0	8 (2%)
Chorioretinopathy	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Intraocular pressure increased	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Photopsia	0	0	0	0	0
Visual acuity reduced	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Papilloedema	0	0	0	0	0
Visual impairment	2 (<1%)	1 (<1%)	0	0	3 (<1%)
Vitreous floaters	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Glaucoma	0	0	0	0	0
Detachment of retinal pigment epithelium	0	0	0	0	0
Eye naevus	0	0	0	0	0
Halo vision	0	0	0	0	0

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Placebo:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Retinal haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Retinopathy	0	0	0	0	0
Cardiac-related events					
Any Event	1 (<1%)	5 (1%)	1 (<1%)	0	7 (2%)
Ejection fraction decreased	1 (<1%)	5 (1%)	1 (<1%)	0	7 (2%)
Right ventricular failure	0	0	0	0	0
Pneumonitis/Interstitial lung disease					
Any Event	0	0	0	0	0
Pneumonitis	0	0	0	0	0
Hypertension					
Any Event	9 (2%)	20 (5%)	8 (2%)	0	37 (9%)
Hypertension	9 (2%)	18 (4%)	8 (2%)	0	35 (8%)
Blood pressure increased	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Blood pressure systolic increased	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Hypertensive crisis	0	0	0	0	0
Blood pressure diastolic increased	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Hypersensitivity					
Any Event	22 (5%)	3 (<1%)	0	0	25 (6%)
Dermatitis acneiform	10 (2%)	0	0	0	10 (2%)
Erythema nodosum	0	0	0	0	0
Urticaria	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Eyelid oedema	0	0	0	0	0
Swelling face	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eye swelling	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eye allergy	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Face oedema	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Hypersensitivity	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Angioedema	0	0	0	0	0
Circulatory collapse	0	0	0	0	0
Contrast media allergy	2 (<1%)	2 (<1%)	0	0	4 (<1%)
Contrast media reaction	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Eye oedema	0	0	0	0	0
Hypersensitivity vasculitis	0	0	0	0	0
Mouth swelling	0	0	0	0	0
Rhinitis allergic	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Allergic cough	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Pyrexia					
Any Event	50 (12%)	14 (3%)	2 (<1%)	0	66 (15%)
Pyrexia	35 (8%)	10 (2%)	2 (<1%)	0	47 (11%)
Influenza like illness	24 (6%)	5 (1%)	0	0	29 (7%)
Body temperature increased	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Placebo:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Hyperpyrexia	0	0	0	0	0
Systemic inflammatory response syndrome	0	0	0	0	0
Cutaneous Squamous Cell Carcinoma including Keratoacanthoma					
Any Event	1 (<1%)	2 (<1%)	2 (<1%)	0	5 (1%)
Bowen's disease	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Squamous cell carcinoma	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
Keratoacanthoma	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Basosquamous carcinoma	0	0	0	0	0
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Non-cutaneous secondary/recurrent malignancies					
Any Event	0	0	3 (<1%)	0	3 (<1%)
Endometrial adenocarcinoma	0	0	0	0	0
B-cell lymphoma	0	0	0	0	0
Dysplastic naevus syndrome	0	0	0	0	0
Prostate cancer	0	0	0	0	0
Bladder transitional cell carcinoma	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Metastases to central nervous system	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Renal cancer	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
New primary melanoma					
Any Event	1 (<1%)	1 (<1%)	4 (<1%)	0	6 (1%)
Malignant melanoma	0	1 (<1%)	2 (<1%)	0	3 (<1%)
Lentigo maligna	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Malignant melanoma in situ	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Pre-renal and intrinsic renal failure					
Any Event	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	0	0	0	0	0
Renal failure	0	0	0	0	0
Oliguria	0	0	0	0	0
Renal impairment	0	0	0	0	0
Pancreatitis					
Any Event	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Lipase increased	0	0	0	0	0
Amylase increased	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Pancreatic enzymes increased	0	0	0	0	0
Pancreatitis	0	0	0	0	0
Hyperglycemia					
Any Event	2 (<1%)	4 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	10 (2%)
Hyperglycaemia	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (<1%)
Diabetes mellitus	0	3 (<1%)	0	0	3 (<1%)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Placebo:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Blood glucose increased	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	2 (<1%)
Diabetes mellitus inadequate control	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Glucose tolerance impaired	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Bleeding events					
Any Event	14 (3%)	2 (<1%)	1 (<1%)	0	17 (4%)
Epistaxis	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Gingival bleeding	0	0	0	0	0
Haematuria	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Haematochezia	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Menorrhagia	2 (<1%)	0	0	0	2 (<1%)
Metrorrhagia	0	0	0	0	0
Rectal haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Traumatic haematoma	0	0	0	0	0
Vaginal haemorrhage	0	0	0	0	0
Ecchymosis	0	0	0	0	0
Eye haemorrhage	0	0	0	0	0
Haemarthrosis	0	0	0	0	0
Haematoma	3 (<1%)	0	0	0	3 (<1%)
Haemoglobin decreased	0	0	0	0	0
Haemoptysis	0	0	0	0	0
Haemorrhagic anaemia	0	0	0	0	0
International normalised ratio increased	0	0	0	0	0
Melaena	0	0	0	0	0
Mouth haemorrhage	0	0	0	0	0
Petechiae	0	0	0	0	0
Purpura	0	0	0	0	0
Retroperitoneal haematoma	0	0	0	0	0
Anal haemorrhage	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Blood urine present	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Bone contusion	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Eye contusion	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Eyelid contusion	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Hepatic haemorrhage	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Post procedural haemorrhage	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Neutropenia					
Any Event	2 (<1%)	4 (<1%)	0	0	6 (1%)
Neutropenia	1 (<1%)	3 (<1%)	0	0	4 (<1%)
Leukopenia	0	0	0	0	0
Neutrophil count decreased	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
White blood cell count decreased	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Febrile neutropenia	0	0	0	0	0

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, Placebo:					
Category					
Preferred Term	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Total
Neutropenic infection	0	0	0	0	0
Pancytopenia	0	0	0	0	0
Oedema					
Any Event	34 (8%)	10 (2%)	1 (<1%)	0	45 (10%)
Oedema peripheral	13 (3%)	6 (1%)	0	0	19 (4%)
Lymphoedema	21 (5%)	3 (<1%)	1 (<1%)	0	25 (6%)
Localised oedema	0	0	0	0	0
Generalised oedema	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Oedema	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	2 (<1%)
Deep vein thrombosis/Pulmonary embolism					
Any Event	0	2 (<1%)	2 (<1%)	1 (<1%)	5 (1%)
Pulmonary embolism	0	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Thrombophlebitis superficial	0	0	0	0	0
Cardiac ventricular thrombosis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Embolism	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Renal vein thrombosis	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Thrombosis	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)
Uveitis					
Any Event	0	0	0	0	0
Uveitis	0	0	0	0	0
Iritis	0	0	0	0	0
Choroiditis	0	0	0	0	0
Iridocyclitis	0	0	0	0	0
Retinitis	0	0	0	0	0

Tabelle 4-82 (Anhang): Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT: Subgruppe männlich

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): Subgruppe männlich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=242)	Placebo (N=238)
Any event	89 (37%)	40 (17)
Pyrexia	15 (6%)	1 (<1%)
Fatigue	8 (3%)	0
Headache	3 (1%)	0
Chills	4 (2%)	0
Diarrhoea	1 (<1%)	1 (<1%)
Nausea	1 (<1%)	0
Arthralgia	3 (1%)	0
Alanine aminotransferase increased	11 (5%)	0
Aspartate aminotransferase increased	10 (4%)	0
Asthenia	1 (<1%)	1 (<1%)
Myalgia	1 (<1%)	0
Hypertension	14 (6%)	4 (2%)
Dermatitis acneiform	1 (<1%)	0
Oedema peripheral	1 (<1%)	0
Neutropenia	5 (2%)	0
Rash maculo-papular	1 (<1%)	0
Rash	0	1 (<1%)
Blood alkaline phosphatase increased	3 (1%)	0
Erysipelas	3 (1%)	0
Influenza	2 (<1%)	0
Hypotension	1 (<1%)	0
Depression	1 (<1%)	0
Rash macular	1 (<1%)	0
Thrombocytopenia	1 (<1%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (2%)	0
Paraesthesia	1 (<1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	0
Hyperglycaemia	4 (2%)	1 (<1%)
Dehydration	1 (<1%)	0
Hypophosphataemia	2 (<1%)	1 (<1%)
Lymphopenia	1 (<1%)	0
Pain	2 (<1%)	0
Pharyngitis	1 (<1%)	0
Presyncope	1 (<1%)	0
Anaemia	1 (<1%)	1 (<1%)
Diabetes mellitus	2 (<1%)	0
Erectile dysfunction	1 (<1%)	0
Syncope	2 (<1%)	1 (<1%)
Atrial fibrillation	1 (<1%)	1 (<1%)
Colitis	1 (<1%)	0
Hypokalaemia	1 (<1%)	0
Hyponatraemia	1 (<1%)	0
Iritis	1 (<1%)	0

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3): Subgruppe männlich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=242)	Placebo (N=238)
Lymphocyte count decreased	2 (<1%)	0
Seroma	1 (<1%)	0
Acute kidney injury	1 (<1%)	0
Dysphonia	1 (<1%)	0
Intervertebral disc protrusion	1 (<1%)	0
Keratoacanthoma	1 (<1%)	0
Lipase increased	2 (<1%)	0
Liver function test increased	2 (<1%)	0
Lower respiratory tract infection	1 (<1%)	0
Nephrolithiasis	1 (<1%)	0
Pulmonary embolism	2 (<1%)	1 (<1%)
Rhabdomyolysis	1 (<1%)	0
Squamous cell carcinoma	2 (<1%)	1 (<1%)
Amylase increased	1 (<1%)	1 (<1%)
B-cell lymphoma	1 (<1%)	0
Bacteraemia	1 (<1%)	0
Blood bilirubin increased	1 (<1%)	0
Blood glucose increased	1 (<1%)	1 (<1%)
Blood pressure systolic increased	1 (<1%)	0
Calculus urinary	1 (<1%)	0
Demyelinating polyneuropathy	1 (<1%)	0
Facial paralysis	1 (<1%)	0
Febrile infection	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	1 (<1%)	0
Groin infection	1 (<1%)	0
Hepatotoxicity	1 (<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	1 (<1%)	0
Loss of consciousness	1 (<1%)	0
Lung disorder	1 (<1%)	0
Meningoradiculitis	1 (<1%)	0
Mental status changes	1 (<1%)	0
Muscular weakness	1 (<1%)	0
Pancreatic toxicity	1 (<1%)	0
Parvovirus infection	1 (<1%)	0
Prostate cancer	1 (<1%)	0
Renal colic	1 (<1%)	0
Seizure	1 (<1%)	0
Sepsis	1 (<1%)	0
Skin swelling	1 (<1%)	0
Squamous cell carcinoma of skin	1 (<1%)	1 (<1%)
Stress	1 (<1%)	0
Tachycardia	1 (<1%)	1 (<1%)
Transaminases increased	1 (<1%)	0
Troponin increased	1 (<1%)	0
Upper limb fracture	1 (<1%)	0
Urosepsis	1 (<1%)	0
Abdominal pain	0	1 (<1%)
Back pain	0	1 (<1%)

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): Subgruppe männlich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=242)	Placebo (N=238)
Abdominal pain upper	0	1 (<1%)
Ejection fraction decreased	0	1 (<1%)
Basal cell carcinoma	0	2 (<1%)
Migraine	0	1 (<1%)
Cellulitis	0	2 (<1%)
Cataract	0	1 (<1%)
Limb injury	0	1 (<1%)
Wound infection	0	1 (<1%)
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1 (<1%)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1 (<1%)
Carpal tunnel syndrome	0	1 (<1%)
Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (<1%)
Electrocardiogram QT prolonged	0	1 (<1%)
Embolism	0	1 (<1%)
Glucose tolerance impaired	0	1 (<1%)
Hyperkalaemia	0	1 (<1%)
Intracranial pressure increased	0	1 (<1%)
Lentigo maligna	0	1 (<1%)
Malignant melanoma	0	2 (<1%)
Malignant melanoma in situ	0	1 (<1%)
Metastases to central nervous system	0	1 (<1%)
Pleural effusion	0	1 (<1%)
Renal cancer	0	1 (<1%)
Salivary gland adenoma	0	1 (<1%)
Testicular mass	0	1 (<1%)
Thyroid adenoma	0	1 (<1%)

Tabelle 4-83 (Anhang): Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT: Subgruppe weiblich

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): Subgruppe weiblich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=193)	Placebo (N=194)
Any Event	92 (48%)	21 (11%)
Pyrexia	8 (4%)	1 (<1%)
Nausea	3 (2%)	0
Fatigue	11 (6%)	1 (<1%)
Headache	3 (2%)	0
Chills	2 (1%)	0
Diarrhoea	3 (2%)	0
Vomiting	4 (2%)	0
Arthralgia	1 (<1%)	0
Pain in extremity	2 (1%)	0
Alanine aminotransferase increased	5 (3%)	1 (<1%)
Aspartate aminotransferase increased	6 (3%)	1 (<1%)
Dermatitis acneiform	1 (<1%)	0
Asthenia	1 (<1%)	0
Influenza like illness	2 (1%)	0
Hypertension	11 (6%)	4 (2%)
Back pain	2 (1%)	1 (<1%)
Decreased appetite	2 (1%)	0
Dizziness	2 (1%)	0
Lymphoedema	1 (<1%)	1 (<1%)
Urinary tract infection	1 (<1%)	1 (<1%)
Neutropenia	13 (7%)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	1 (<1%)	2 (1%)
Abdominal pain	1 (<1%)	0
Vision blurred	2 (1%)	0
Anaemia	1 (<1%)	0
Erythema nodosum	2 (1%)	0
Panniculitis	1 (<1%)	0
Anxiety	1 (<1%)	1 (<1%)
Gastroesophageal reflux disease	1 (<1%)	0
Rash macular	1 (<1%)	0
Stomatitis	1 (<1%)	0
Thrombocytopenia	2 (1%)	0
Cellulitis	5 (3%)	0
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (2%)	1 (<1%)
Hypokalaemia	3 (2%)	0
Urticaria	1 (<1%)	0
Lymphopenia	3 (2%)	0
Migraine	1 (<1%)	0
Hyponatraemia	5 (3%)	0
Hypotension	3 (2%)	0
Hyperglycaemia	2 (1%)	0
Leukopenia	2 (1%)	0
Paraesthesia	1 (<1%)	0

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): Subgruppe weiblich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=193)	Placebo (N=194)
Pruritus generalised	1 (<1%)	0
Basal cell carcinoma	2 (1%)	0
Erysipelas	1 (<1%)	1 (<1%)
Syncope	1 (<1%)	0
White blood cell count decreased	2 (1%)	0
Depression	1 (<1%)	0
Lethargy	1 (<1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	0
Chorioretinopathy	1 (<1%)	0
Hypophosphataemia	1 (<1%)	1 (<1%)
Lower respiratory tract infection	1 (<1%)	0
Neutrophil count decreased	2 (1%)	0
Pulmonary embolism	3 (2%)	1 (<1%)
Sepsis	3 (2%)	0
Atrial fibrillation	1 (<1%)	0
Blood pressure increased	1 (<1%)	0
Dermo-hypodermatitis	1 (<1%)	0
Endometrial adenocarcinoma	1 (<1%)	0
Groin abscess	1 (<1%)	0
Lipase increased	1 (<1%)	0
Macular oedema	1 (<1%)	0
Platelet count decreased	1 (<1%)	0
Pneumonia*	1 (<1%)	0
Retinal detachment	1 (<1%)	0
Uveitis	1 (<1%)	0
Visual acuity reduced	1 (<1%)	0
Vulval abscess	2 (1%)	0
Acute kidney injury	1 (<1%)	0
Amylase increased	1 (<1%)	0
Cholecystitis infective	1 (<1%)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (<1%)	0
Drug-induced liver injury	1 (<1%)	0
Electrocardiogram QT prolonged	1 (<1%)	1 (<1%)
Facial paralysis	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	1 (<1%)	0
Focal nodular hyperplasia	1 (<1%)	0
Haemorrhagic anaemia	1 (<1%)	0
Inguinal hernia	1 (<1%)	0
Lymphocyte count decreased	1 (<1%)	0
Malignant melanoma	1 (<1%)	0
Myopathy	1 (<1%)	0
Nephrotic syndrome	1 (<1%)	0
Neutropenic infection	1 (<1%)	0
Nodular rash	1 (<1%)	0
Pancreatitis	1 (<1%)	0
Pancytopenia	1 (<1%)	0
Respiratory gas exchange disorder	1 (<1%)	0
Retroperitoneal haematoma	1 (<1%)	0

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3): Subgruppe weiblich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=193)	Placebo (N=194)
Rhabdomyolysis	1 (<1%)	0
Systemic inflammatory response syndrome	1 (<1%)	0
Vulval ulceration	1 (<1%)	0
Blood alkaline phosphatase increased	0	1 (<1%)
Rash maculo-papular	0	1 (<1%)
Weight increased	0	1 (<1%)
Gastroenteritis viral	0	1 (<1%)
Squamous cell carcinoma	0	1 (<1%)
Dermatitis exfoliative	0	1 (<1%)
Electrocardiogram RR interval prolonged	0	1 (<1%)
Hepatic haemorrhage	0	1 (<1%)
Herpes zoster	0	1 (<1%)
Polyp	0	1 (<1%)
Psoriasis	0	1 (<1%)
Soft tissue infection	0	1 (<1%)

*Grad 5 Ereignis

Tabelle 4-84 (Anhang): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT: Subgruppe männlich

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Subgruppe männlich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=242)	Placebo (N=238)
Any Event	81 (33%)	31 (13%)
Pyrexia	33 (14%)	2 (<1%)
Ejection fraction decreased	8 (3%)	5 (2%)
Erysipelas	6 (2%)	0
Chills	5 (2%)	0
Headache	3 (1%)	0
Alanine aminotransferase increased	2 (<1%)	0
Bowen's disease	2 (<1%)	2 (<1%)
Chorioretinopathy	2 (<1%)	0
Dehydration	2 (<1%)	0
Hyperglycaemia	2 (<1%)	0
Hypotension	2 (<1%)	0
Influenza	2 (<1%)	0
Lower respiratory tract infection	2 (<1%)	0
Presyncope	2 (<1%)	0
Squamous cell carcinoma	2 (<1%)	2 (<1%)
Abdominal pain	1 (<1%)	0
Abscess jaw	1 (<1%)	0
Acute kidney injury	1 (<1%)	0
Arthralgia	1 (<1%)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (<1%)	0
Asthenia	1 (<1%)	0
B-cell lymphoma	1 (<1%)	0
Blood creatine phosphokinase increased	1 (<1%)	0
Calculus urinary	1 (<1%)	0
Colon adenoma	1 (<1%)	0
Demyelinating polyneuropathy	1 (<1%)	0
Diarrhoea	1 (<1%)	0
Epstein-Barr virus infection	1 (<1%)	0
Facial paralysis	1 (<1%)	0
Fatigue	1 (<1%)	0
Febrile infection	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	1 (<1%)	0
Gastroenteritis	1 (<1%)	0
Groin infection	1 (<1%)	0
Hepatotoxicity	1 (<1%)	0
Hyperbilirubinaemia	1 (<1%)	0
Influenza like illness	1 (<1%)	0
Intervertebral disc protrusion	1 (<1%)	0
Iritis	1 (<1%)	0
Keratoacanthoma	1 (<1%)	1 (<1%)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Subgruppe männlich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=242)	Placebo (N=238)
Loss of consciousness	1 (<1%)	0
Lung disorder	1 (<1%)	0
Meningoradiculitis	1 (<1%)	0
Mental status changes	1 (<1%)	0
Myopathy	1 (<1%)	0
Neutropenia	1 (<1%)	0
Pancreatic toxicity	1 (<1%)	0
Parvovirus infection	1 (<1%)	0
Peripheral sensorimotor neuropathy	1 (<1%)	0
Pharyngitis	1 (<1%)	0
Pneumonia	1 (<1%)	0
Priapism	1 (<1%)	0
Prostate cancer	1 (<1%)	0
Rash pustular	1 (<1%)	0
Renal colic	1 (<1%)	0
Retinitis	1 (<1%)	0
Rhabdomyolysis	1 (<1%)	0
Seizure	1 (<1%)	0
Sepsis	1 (<1%)	0
Seroma	1 (<1%)	0
Squamous cell carcinoma of skin	1 (<1%)	1 (<1%)
Transaminases increased	1 (<1%)	0
Troponin increased	1 (<1%)	0
Upper respiratory tract infection	1 (<1%)	0
Urosepsis	1 (<1%)	0
Uveitis	1 (<1%)	0
Vomiting	1 (<1%)	0
Abdominal pain upper	0	1 (<1%)
Acanthoma	0	1 (<1%)
Amyotrophic lateral sclerosis	0	1 (<1%)
Basal cell carcinoma	0	1 (<1%)
Bladder transitional cell carcinoma	0	1 (<1%)
Carpal tunnel syndrome	0	1 (<1%)
Cellulitis	0	1 (<1%)
Diabetes mellitus inadequate control	0	1 (<1%)
Embolism	0	1 (<1%)
Lentigo maligna	0	1 (<1%)
Limb injury	0	1 (<1%)
Malignant melanoma	0	2 (<1%)
Malignant melanoma in situ	0	1 (<1%)
Migraine	0	1 (<1%)
Post procedural haemorrhage	0	1 (<1%)
Proctalgia	0	1 (<1%)
Renal cancer	0	1 (<1%)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Subgruppe männlich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=242)	Placebo (N=238)
Right ventricular systolic pressure increased	0	1 (<1%)
Salivary gland adenoma	0	1 (<1%)
Subcutaneous abscess	0	1 (<1%)
Tachycardia	0	1 (<1%)
Testicular mass	0	1 (<1%)
Wound infection	0	1 (<1%)

Tabelle 4-85 (Anhang): Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT: Subgruppe weiblich

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Subgruppe weiblich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=193)	Placebo (N=194)
Any Event	74 (38%)	13 (7%)
Pyrexia	34 (18%)	2 (1%)
Chills	8 (4%)	0
Cellulitis	5 (3%)	0
Ejection fraction decreased	5 (3%)	0
Hypotension	4 (2%)	0
Chorioretinopathy	3 (2%)	0
Pulmonary embolism	3 (2%)	1 (<1%)
Sepsis	3 (2%)	0
Vomiting	3 (2%)	0
Dehydration	2 (1%)	0
Dizziness	2 (1%)	0
Endometrial adenocarcinoma	2 (1%)	0
Erysipelas	2 (1%)	1 (<1%)
Influenza like illness	2 (1%)	0
Pneumonia	2 (1%)	0
Retinal detachment	2 (1%)	0
Acute kidney injury	1 (<1%)	0
Alanine aminotransferase increased	1 (<1%)	0
Aspartate aminotransferase increased	1 (<1%)	0
Atrial fibrillation	1 (<1%)	0
Atrioventricular block second degree	1 (<1%)	0
Cholecystitis infective	1 (<1%)	0
Chronic obstructive pulmonary disease	1 (<1%)	0
Decreased appetite	1 (<1%)	0
Drug-induced liver injury	1 (<1%)	0
Erythema nodosum	1 (<1%)	0
Fatigue	1 (<1%)	0
Febrile neutropenia	1 (<1%)	0
Focal nodular hyperplasia	1 (<1%)	0
Gastrooesophageal reflux disease	1 (<1%)	0
Groin abscess	1 (<1%)	0
Haemorrhagic anaemia	1 (<1%)	0
Headache	1 (<1%)	0
Hyponatraemia	1 (<1%)	0
Inguinal hernia	1 (<1%)	0
Lower respiratory tract infection	1 (<1%)	0
Macular oedema	1 (<1%)	0
Malignant melanoma	1 (<1%)	1 (<1%)
Migraine	1 (<1%)	0
Nephrotic syndrome	1 (<1%)	0

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: Subgruppe weiblich Preferred term	Dabrafenib + Trametinib (N=193)	Placebo (N=194)
Ovarian disorder	1 (<1%)	0
Pain in extremity	1 (<1%)	0
Pancreatitis	1 (<1%)	0
Pancytopenia	1 (<1%)	0
Panniculitis	1 (<1%)	0
Paraesthesia	1 (<1%)	0
Pleural effusion	1 (<1%)	0
Pulmonary hypertension	1 (<1%)	0
Rash generalised	1 (<1%)	0
Retroperitoneal haematoma	1 (<1%)	0
Rhabdomyolysis	1 (<1%)	0
Salpingitis	1 (<1%)	0
Squamous cell carcinoma	1 (<1%)	1 (<1%)
Systemic inflammatory response syndrome	1 (<1%)	0
Uveitis	1 (<1%)	0
Vascular occlusion	1 (<1%)	0
Visual acuity reduced	1 (<1%)	0
Vulval abscess	1 (<1%)	0
Cardiac ventricular thrombosis	0	1 (<1%)
Hepatic haemorrhage	0	1 (<1%)
Herpes zoster	0	1 (<1%)
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	0	1 (<1%)
Lymphoedema	0	1 (<1%)
Obsessive-compulsive disorder	0	1 (<1%)
Post procedural infection	0	1 (<1%)
Seroma	0	1 (<1%)
Soft tissue infection	0	1 (<1%)
Upper limb fracture	0	1 (<1%)
Urinary tract infection	0	1 (<1%)

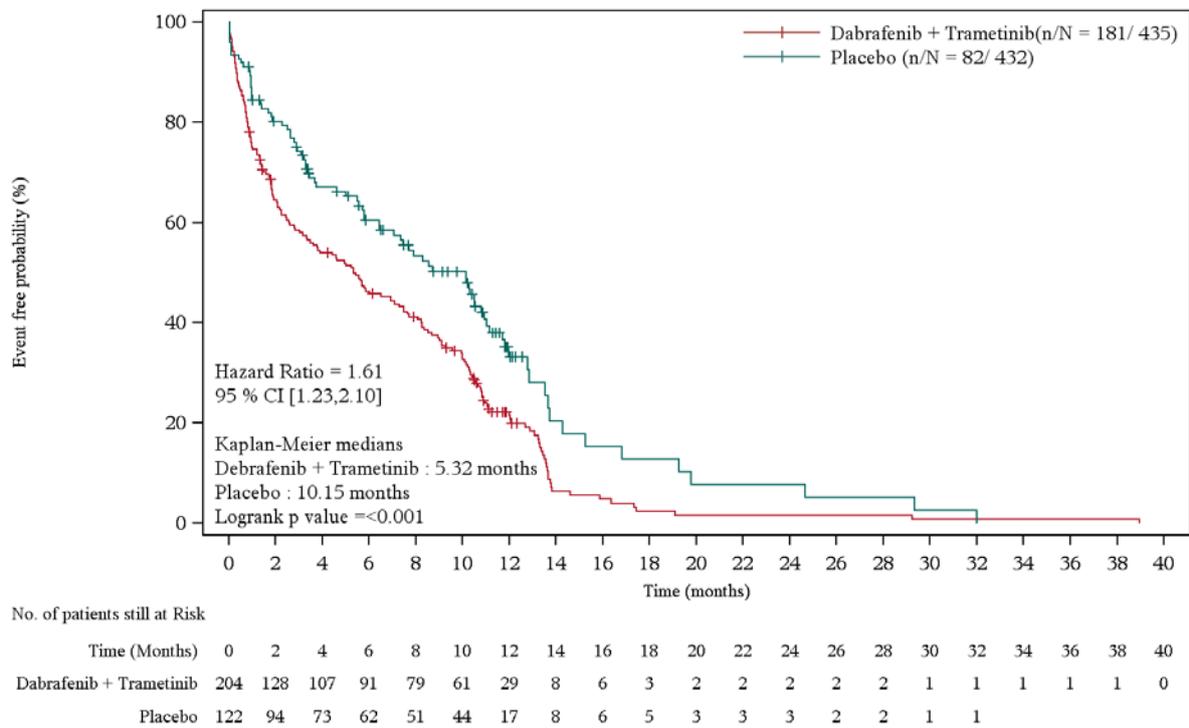


Abbildung 4-26 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeit bis zur Auflösung der Fatigue – Kaplan-Meier-Kurven