Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vemurafenib (Zelboraf®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

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

> Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	is	
	chnis	
	chnis	
	fassung der Inhalte von Modul 4	
	.11	
	ellung	
	en für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	
	ntionsbeschaffung	
	idien des pharmazeutischen Unternehmers	
	bliografische Literaturrecherche	
	che in Studienregistern	
	lektion relevanter Studien	
	ung der Aussagekraft der Nachweise	
	ationssynthese und -analyse	30
	schreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen idien	26
	genüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	
	eta-Analysen	
	nsitivitätsanalysen	
	bgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	
	lirekte Vergleiche	
	zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	48
	isse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden	40
	nittel	
_	gebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden	
	zneimittel	
4.3.1.1.1	1	
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	53
4.3.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden	52
4210 CL	Arzneimittel	53
	arakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT	<i>-</i> 1
	t dem zu bewertenden Arzneimittel	
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	
	gebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	
	Gesamtüberleben – RCT	
	3.1.1 Historischer Vergleich von Vemurafenib mit Dacarbazin	
4.3.1.3.2	Progressionsfreies Überleben – RCT	
4.3.1.3.3	Tumoransprechen ("beste Gesamtansprechrate", "Ansprechdauer",	
42124	"Zeit bis zum Ansprechen") – RCT	
4.3.1.3.4	Schmerz (visuelle Analogskala) – RCT	
4.3.1.3.5	FACT-M – RCT	133

Ausschlussgrund	264
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit	
Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern	
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	256
4.7 Referenzliste	250
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien	
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	
valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	247
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da	
weiterer Untersuchungen	
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und	
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.	246
Zusatznutzen besteht	246
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer	216
und Ausmaß	236
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit	226
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	234
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	233
4.3.2.3.3.1 <endpunkt xxx="">— weitere Untersuchungen</endpunkt>	
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen	
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen	
Studien	231
4.3.2.2.3.1 <endpunkt xxx=""> – ment randomisierte vergleichende Studien 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende</endpunkt>	230
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	
vergleichende Studien	
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte	220
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien	229
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	
4.3.2.1.3.1 <endpunkt xxx=""> – indirekte Vergleiche aus RCT</endpunkt>	226
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	226
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	
Vergleiche	225
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte	223
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	
4.3.2 Weitere Unterlagen	
4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierter Studien	
4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT	
4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT	

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien	266
Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien	
Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	268
Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	

Tabellenverzeichnis

;	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alle Werte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)	19
Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der BRAF-V600 nichtE-Patienten – Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alle Werte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)	
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien	29
Tabelle 4-4: Darstellung der Beleglage	35
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-12: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NO25026 (BRIM3)	58
Tabelle 4-13: Zusammenfassung von Krankheitscharakteristiken pro Behandlungsarm (Analyse: ITT; Zentren: alle Zentren)	60
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	65
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes "Gesamtüberleben"	67
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	69
Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31. März 2011)	70
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 03. Oktober 2011)	71

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012)
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. Dezember 2012)
Tabelle 4-23: Demographische Information und Tumordaten der Link-Studie ($N = 319$) 87
Tabelle 4-24: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach primärer Therapie89
Tabelle 4-25: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Kollektive mit und ohne Hirnmetastasen nach primärer Therapie
Tabelle 4-26: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach BRAF Mutationsstatus94
Tabelle 4-27: Suchwörter für die systematische Literaturrecherche
Tabelle 4-28: Selektionskriterien und Trefferzahlen der Literaturrecherche
Tabelle 4-29: Übersicht über die 30 RCTs der Literaturrecherche (51), die entweder Dacarbazin oder Temozolomid in einem der randomisierten Behandlungsarmen enthalten sowie die Vergleichstherapien
Tabelle 4-30: Berichtete und neu berechnete 1-Jahres-Überlebensraten sowie zweiseitige 95% KIs. Da für die 1-Jahres-Überlebensraten zumeist keine KI berichtet wurden, werden nur die Neuberechnungen dargestellt
Tabelle 4-31: Schätzer und 95% Konfidenzintervall für 1-Jahres-Überlebensraten 105
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" 108
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "progressionsfreies Überleben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012)
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate", "Ansprechdauer" und "Zeit bis zum Ansprechen")
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate", "Ansprechdauer" und "Zeit bis zum Ansprechen") in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Ansprechdauer") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Zeit bis zum Ansprechen") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt
30. Dezember 2010)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)	120
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Ansprechdauer") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)	122
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Zeit bis zum Ansprechen") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)	123
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)	124
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Ansprechdauer") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)	126
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Zeit bis zum Ansprechen") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)	127
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes "Schmerz (visuelle Analogskala)"	129
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Schmerz (visuelle Analogskala)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Schmerz (visuelle Analogskala)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zusammenfassung der Ergebnisse vor Studienbeginn	130
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Schmerz (visuelle Analogskala)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zusammenfassung der Ergebnisse nach Studienbeginn	131
Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes "FACT-M"	
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "FACT-M" in	
RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt "FACT-M" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zusammenfassung der Ergebnisse vor Studienbeginn)	
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt "FACT-M" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zusammenfassung der Ergebnisse 28 Tage nach Studienbeginn)	
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt "FACT-M" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse, Veränderung seit Studienbeginn)	138
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse"	
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	146

Tabelle 4-59: Patientenrelevante unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt 30. Dezember 2010	147
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012)	
Tabelle 4-61: Patientenrelevante unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt 01. Februar 2012	152
Tabelle 4-62: Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle unter Berücksichtigung der Dacarbazin-Vemurafenib-Cross-over-Patienten (Safety Population, Datenschnitt 01. Februar 2012)	157
Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	174
Tabelle 4-64: Interaktionstests nach Subgruppen (Gesamtüberleben)	175
Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 31. März 2011, ohne Zensierung)	176
Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 31. März 2011, mit Zensierung)	177
Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 03. Oktober 2011, ohne Zensierung)	178
Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 03. Oktober 2011, mit Zensierung)	180
Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)	181
Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)	182
Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 20. Dezember 2012, ohne Zensierung)	184
Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 20. Dezember 2012, mit Zensierung)	185
Tabelle 4-73: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	187
Tabelle 4-74: Interaktionstests nach Subgruppen (progressionsfreies Überleben)	188
Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)	189
Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)	190
Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Beste Ansprechrate" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	192
Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Beste Ansprechrate" (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)	193
Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Beste Ansprechrate" (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)	195

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 197
Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 198
Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 198
Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 4" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 199
Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 5" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 200
Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Schwere unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 201
Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 201
Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 202
Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 203
Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 204
Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 204
Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 205
Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 206
Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 206
Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 207
Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	. 208
Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	. 208
Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	. 209
Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	. 210
Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 4" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 5" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	211
Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Schwere unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	212
Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	213
Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Datenschnitt 01. Februar 2012)	214
Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (Datenschnitt 01. Februar 2012)	214
Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Datenschnitt 01. Februar 2012)	215
Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Datenschnitt 01. Februar 2012)	216
Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (Datenschnitt 01. Februar 2012)	216
Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (Datenschnitt 01. Februar 2012)	217
Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Datenschnitt 01. Februar 2012)	218
Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Datenschnitt 01. Februar 2012)	218
Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" (Datenschnitt 01. Februar 2012)	219
Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	226
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	226
Tabelle 4-114: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	227
Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <endpunkt xxx=""> in RCT für indirekte Vergleiche</endpunkt>	227
Tabelle 4-116: Ergebnisse für < Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	228
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	230
Tabelle 4-118: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	230
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <endpunkt xxx=""></endpunkt>	232
Tabelle 4-121: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237

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

Tabelle 4-122: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alle Werte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)	. 238
Tabelle 4-123: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der BRAF-V600 nichtE-Patienten –Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alleWerte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)	. 239
Tabelle 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	. 246
Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	. 247
Гabelle 4-126 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für EMBASE	. 257
Гabelle 4-127 (Anhang): OVID-Suchstrategie für MEDLINE	. 258
Гаbelle 4-128 (Anhang): OVID-Suchstrategie für Cochrane	. 258
Tabelle 4-129 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen	. 265
Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	. 266
Tabelle 4-131 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel	. 267
Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NO25026 (BRIM3)	. 268
Γabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <studienbezeichnung></studienbezeichnung>	. 289

Abbildungsverzeichnis

Seit	e
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	1
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vemurafenib	2
Abbildung 3: Zeitliche Abfolge der Änderungen an der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) (global und auf Deutschland bezogen)	3
Abbildung 4: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 30. Dezember 2010)	7
Abbildung 5: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 31. März 2011)	7
Abbildung 6: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 03. Oktober 2011)	8
Abbildung 7: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 01. Februar 2012)	8
Abbildung 8: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 20. Dezember 2012)	9
Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach primärer Therapie	8
Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs mit Hirnmetastasen $(N = 74)$ 90	0
Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs ohne Hirnmetastasen (N = 245)	1
Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs mit Hirnmetastasen (N = 74) nach primärer Therapie	2
Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs ohne Hirnmetastasen (N = 245) nach primärer Therapie	2
Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs (N = 215) nach BRAF Mutationsstatus	4
Abbildung 15: Forest plot der 1-Jahres-Überlebensraten mit zweiseitigem 95% KI. Nachberechnung aus Überlebenskurven und Verlängerung des KI um 11,8% unter Annahme einer effektiven Zensierungsrate von 20%	3
Abbildung 16: Grafische Darstellung des Dacarbazin/Temozolomid-Netzwerks der eingeschlossenen Studien	4
Abbildung 17: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	7
Abbildung 18: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	3
Abbildung 19: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	8

Abbildung 20: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	133
Abbildung 21: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	143
Abbildung 22: Meta-Analyse für <endpunkt xxx=""> aus RCT; <zu arzneimittel="" bewertendes=""> versus <vergleichstherapie></vergleichstherapie></zu></endpunkt>	171

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung			
AJCC	American Joint Committee on Cancer			
ALT	Alanin-Aminotransferase			
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung			
AMT	andere Melanomtherapie			
ANC	Absolute Neutrophilenzahl			
AST	Aspartat-Aminotransferase			
b.i.d.	zweimal täglich			
BCNU	Bis-Chlorethyl-NitrosoUrea			
BORR	best overall response rate (beste Gesamtansprechrate)			
BRAF	rat fibrosarcoma Isoform B			
BRIM	BRAF Inhibitor in melanoma			
CDS	Core Data Sheet			
СНМР	Committee for Medicinal Products for Human Use			
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials			
СРМР	Committee for Proprietary Medicinal Products			
CR	complete response (komplettes Ansprechen)			
CSR	Studienbericht (clinical study report)			
cuSCC	cutaneous squamous cell carcinoma (kutanes Plattenepithelkarzinom)			
СҮР	Cytochrom P450			
d.h.	das heißt			
DFS	disease-free survival (krankheitsfreies Überleben)			
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation			
DNS	Desoxyribonukleinsäure			
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms			
DSMB	Data Safety Monitoring Board			
DTIC	Dacarbazin			
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group			
EG	Europäische Gemeinschaft			
EMA	European Medicines Agency			
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer			

etc.	et cetera			
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma			
FDA	Food and Drug Administration			
FM	Fotemustin			
G-BA	Gemeinsamer Bundesauschuss			
γ-GT	γ-Glutamyltransferase			
HDC	Histamin-Dihydrochlorid			
HR	Hazard Ratio			
i.v.	intravenös			
IBD	International-Birth-Day			
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform			
IFN	Interferon			
IL-2	Interleukin-2			
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen			
IQR	Interquartal ranges			
ITT	intention to treat			
IVRS	interactive voice recognition system			
KI	Konfidenzintervall			
KM	Kaplan-Meier			
LDH	Laktatdehydrogenase			
LFT	liver function test (Leberfunktionstest)			
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)			
mg	Milligramm			
mind.	mindestens			
ms	Millisekunde			
MTC	Mixed Treatment Comparison			
MTIC	Monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamid			
NCI-CTCAE	National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events			
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika			
OS	overall survival (Gesamtüberleben)			
PD	progressive disease (Krankheitsprogression)			

PFS	progression-free survival (progressionsfreies Überleben)			
PK	Pharmakokinetik			
PR	partial response (teilweises Ansprechen)			
PSUR	Periodic Safety Update Report			
PT	Preferred term			
QT	QT Intervall			
QTc	korrigiertes QT Intervall			
RAS	Rat sarcoma			
RCT	Randomized Controlled Trial			
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors			
RMP	Risk-Management-Plan			
RR	Relatives Risiko			
SAP	Statistical Analysis Plan			
SD	stable disease (stabile Erkrankung)			
SGB	Sozialgesetzbuch			
SOC	System organ class			
STE	Surrogate Threshold Effects			
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology			
TMZ	Temozolomid			
TNM	tumor, (lymph) nodes, metastasis			
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design			
UE	unerwünschtes Ereignis			
ULN	upper limit of normal (obere Normgrenze)			
UVA	Ultraviolettes Licht A			
VAS	visuelle Analogskala			
VerfO	Verfahrensordnung (des G-BA)			
vs.	versus			
WHO	World Health Organization			
z.B.	zum Beispiel			
ZNS	zentrales Nervensystem			

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für Vemurafenib als Monotherapie im Anwendungsgebiet BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom bei erwachsenen Patienten basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten klinischen Studien im Vergleich zu Dacarbazin unter Berücksichtigung der Mortalität, der krankheitsbedingten Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der unerwünschten Ereignisse ein Zusatznutzen nachweisbar?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage klinischer Studien vorgenommen. Hierzu wurde eine Studien Studienregistern Suche nach relevanten in den clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal Weltgesundheitsbehörde (ICTRP Search Portal, Suchportal der http://apps.who.int/trialsearch/) sowie dem Roche-eigenen Register (http://www.rochetrials.com/) durchgeführt. Darüber hinaus wurden Studienpublikationen durch eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane identifiziert. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Des Weiteren wurde ein umfassender historischer Vergleich durchgeführt, der die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation zu historischen, gepoolten Daten von Dacarbazinpatienten einer medizinischäquivalenten Patientenpopulation setzt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

Hinsichtlich der Studiendauer oder der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Laufende Studien, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind, wurden ebenfalls ausgeschlossen.

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

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

Methodische Änderungen des Studiendesigns (Cross-over) und die frühzeitige Beendigung der Studie NO25026 (BRIM3) aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit machten eine Bewertung erforderlich, welcher Datenschnitt am geeignetsten zur (Zusatz-) Nutzendarstellung ist.

Die besondere Situation der Studie NO25026 (BRIM3) (frühzeitige Beendigung aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit) machte eine zusätzliche Bewertung des Endpunktes "Gesamtüberleben" notwendig. Diese Bewertung wurde auf Vorschlag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mittels eines historischen Vergleiches durchgeführt. In diesem Vergleich wurden Überlebensraten von Patienten aus Studien unter Dacarbazinbehandlung im zu untersuchenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer Meta-Analyse mit den Überlebensraten der Dacarbazin- und Vemurafenibpatienten der Studie NO25026 (BRIM3) verglichen.

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

Die randomisierte kontrollierte Studie NO25026 (BRIM3) wurde gemäß der CONSORT-Kriterien berichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

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

Für die Nutzenbewertung sind Therapieunterschiede zwischen Vemurafenib und Dacarbazin relevant. Ob die Auswertung der Datenschnitte zwei bis fünf (nach erlaubtem Cross-over) noch die in diesem Dossier eingangs formulierte Fragestellung adressiert, erscheint fraglich. Beim ersten Datenschnitt wird diese Fragestellung jedoch aufgrund des strikten Therapievergleichs sehr exakt adressiert. Besonders im Hinblick auf den Endpunkt "Gesamtüberleben" sind bei den späteren Datenschnitten die Schätzungen wegen des geringeren Zensierungsanteils zwar robuster, dafür werden aber durch die Mischung von Therapien in den Behandlungsarmen mehrere Therapien in jedem Arm miteinander verglichen, was nicht der Beantwortung der eingangs formulierten Fragestellung dieser Nutzenbewertung entspricht. Folglich ist aus Sicht von Roche der erste Datenschnitt der Studie NO25026 (BRIM3) als aussagekräftiger, werttragender Datenschnitt für diese

Nutzenbewertung heranzuziehen. Alle zusätzlich dargestellten Datenschnitte sind informativ und bestätigen die beeindruckenden Therapieeffekte von Vemurafenib, die schon im ersten Datenschnitt abgebildet werden.

Mortalität (Gesamtüberleben)

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

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

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

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alle Werte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)

	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
Gesamtüberleben	N	KM [95% KI] [Monate]	N	KM [95% KI] [Monate]	HR [95% KI]	p-Wert
1. Datenschnitt 30. Dezember 2010	336	9,23 [8,05; n.e.]	336	7,75 [6,28; 10,28]	0,37 [0,26; 0,55]	<0,0001
2. Datenschnitt ^a 31. März 2011	337	n.e. [9,59; n.e.]	338	8,80 [7,33; 10,28	0,47 [0,35; 0,62]	<0,0001
3. Datenschnitt ^a 03. Oktober 2011	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,9 [9,1; 12,2]	0,67 [0,54; 0,84]	0,0003
4. Datenschnitt ^a 01. Februar 2012	337	13,57 [12,0; 15,2]	338	10,28 [9,1; 12,8]	0,76 [0,63; 0,93]	0,0068
5. Datenschnitt ^a 20. Dezember 2012	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	10,28 [9,07; 12,81]	0,79 [0,66; 0,95]	0,0099

a: ohne Zensierung der Therapiewechsler

Auch für Patienten mit BRAF-V600 nichtE-Mutation konnte im Rahmen der Studie NO25026 (BRIM3) eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin gezeigt werden.

n.e.: nicht erreicht; KM: Kaplan-Meier; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Tabelle 4-2: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der BRAF-V600 nichtE-Patienten – Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alle Werte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)

	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
Gesamtüberleben	N	KM [95% KI] [Monate]	N	KM [95% KI] [Monate]	HR [95% KI]	p-Wert
1. Datenschnitt 30. Dezember 2010	41	9,23 [8,05; 9,23]	34	6,08 [4,44; 7,75]	0,11 [0,02; 0,54]	0,001
2. Datenschnitt ^a 31. März 2011	41	n.e.	34	7,59 [5,98; 9,43]	0,24 [0,10; 0,61]	0,0012
3. Datenschnitt ^a 03. Oktober 2011	41	15,41 [11,20; n.e.]	34	9,63 [6,08; n.e.]	0,49 [0,25; 0,96]	0,0335
4. Datenschnitt ^a 01. Februar 2012	41	n.e.	34	9,63 [6,08; n.e.]	0,51 [0,27; 0,97]	0,0379
5. Datenschnitt ^a 20. Dezember 2012	41	20,44 [12,52; n.e.]	34	9,63 [6,08; 17,77]	0,49 [0,28; 0,86]	0,011

a: ohne Zensierung der Cross-over Patienten

Der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib wurde zudem über alle weiteren untersuchten Subgruppen des ersten Datenschnitts beobachtet. Auch für die weiteren Datenschnitte war der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib über alle Subgruppen hinweg erkennbar. In allen Fällen beinhaltete das 95% Konfidenzintervall (KI) der Hazard Ratio der Subgruppen den Schätzer für das Hazard Ratio der Gesamtpopulation (Hazard Ratio = 0,37).

Bezogen auf die 1-Jahres-Überlebensraten ergibt sich im historischen Vergleich ein Wirksamkeitsunterschied der 1-Jahres-Überlebensrate von 17,7% zwischen Vemurafenib und Dacarbazin. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdoppelung der 1-Jahres-Überlebensrate gleich. Aufgrund der Ergebnisse des historischen Vergleichs ist davon auszugehen, dass selbst bei konservativer Betrachtung in der Studie NO25026 (BRIM3) ein überdurchschnittlich günstiger Behandlungseffekt von Dacarbazin abgebildet wird. Es kann ausgeschlossen werden, dass dieser Effekt durch eine Selektion BRAF Mutation-positiver Patienten hervorgerufen wird.

Morbidität (Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Schmerz)

Die Aussagekraft des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" ist niedrig, da der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential aufweist.

n.e.: nicht erreicht; KM: Kaplan-Meier; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

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

Das Ausmaß der Verbesserung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" gegenüber Dacarbazin lässt sich an den beiden Analysen dieses Endpunktes – Hazard Ratio und medianes progressionsfreies Überleben – zeigen:

- 1. Das Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben der finalen Analyse im Vemurafenibarm verglichen mit den Patienten im Dacarbazinarm beträgt 0,26 (95% KI: 0,20; 0,33) (Datenschnitt 30. Dezember 2010). Das mediane progressionsfreie Überleben zu diesem Zeitpunkt betrug 5,32 Monate (95% KI: 4,86; 6,57) für Vemurafenibpatienten und 1,61 Monate (95% KI: 1,58; 1,74) für Dacarbazinpatienten.
- 2. Das mediane progressionsfreie Überleben der Vemurafenibpatienten in der postfinalen Analyse zum 01. Februar 2012 beträgt 6,87 Monate (95% KI: 6,14; 6,97) und das mediane progressionsfreie Überleben für Dacarbazin 1,64 Monate (95% KI: 1,58; 2,07).

Auch wenn es sich bei dem Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 um die finale Analyse des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" handelt, zeigt auch der Datenschnitt zum 01. Februar 2012, der im Rahmen eines post-approval-commitments an die European Medicines Agency (EMA) übermittelt wurde, einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt. Dieser Effekt wurde über alle Subgruppen (Region, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status, Klassifikation bei Lymphknotenbefall, LDH bei Randomisierung, Alter, Geschlecht, BRAF-Mutationsstatus) hinweg beobachtet. Für die Datenschnitte vom 31. März 2011, 03. Oktober 2011 und 20. Dezember 2012 liegen keine Daten zum progressionsfreien Überleben vor.

Die Aussagekraft des Endpunktes "Tumoransprechen" ist niedrig, da der Endpunkt ein hohes Verzerrungspotential aufweist.

Das Ausmaß der Verbesserung des Endpunktes "Tumoransprechen" wurde durch eine Analyse der "Besten Gesamtansprechrate", der "Ansprechdauer" und der "Zeit bis zum Ansprechen" abgeleitet.

1. Die Ansprechrate der finalen Analyse (30. Dezember 2010) im Vemurafenibarm betrug 48,4% (95% KI: 41,6%; 55,2%) und 5,5% (95% KI: 2,8%; 9,3%) im Dacarbazinarm. Die Ansprechdauer für diesen Datenschnitt betrug 5,49 Monate (95% KI: 3,98; 5,72) für Vemurafenibpatienten und wurde für den Dacarbazinarm nicht erreicht (95% KI: 4,60; nicht erreicht). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,45 Monate (1,9-5,5 Monate) bei Vemurafenibpatienten und 2,72 Monate (1,6-5,8 Monate) für Dacarbazinpatienten.

2. Die Ansprechrate der post-finalen Analyse für den Datenschnitt vom 01. Februar 2012 im Vemurafenibarm betrug 57,0% (95% KI: 51,5%; 63,3%) und 10,4% (95% KI: 7,3%; 14,1%) im Dacarbazinarm. Die Ansprechdauer für diesen Datenschnitt betrug 6,67 Monate (95% KI: 5,72; 7,66) für Vemurafenibpatienten und 6,44 Monate (95% KI: 4,90; 16,20) für den Dacarbazinarm. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,58 Monate (1,0-17,9 Monate) bei Vemurafenibpatienten und 2,86 Monate (1,2-10,7 Monate) bei Dacarbazinpatienten.

Auch wenn es sich bei dem Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 um die finale Analyse des Endpunktes "Tumoransprechen" handelt, zeigt auch der Datenschnitt zum 01. Februar 2012, der im Rahmen eines post-approval-commitments an die EMA übermittelt wurde, einen beeindruckenden Behandlungseffekt. Der Behandlungseffekt von Vemurafenib konnte über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden. Für die Datenschnitte vom 31. März 2011, 03. Oktober 2011 und 20. Dezember 2012 liegen keine Daten zum Endpunkt Tumoransprechen vor.

Schmerz (visuelle Analogskala)

Das Verzerrungspotential des Endpunktes "Schmerz (visuelle Analogskala)" ist "hoch". Die Ergebnisse für diesen Endpunkt besitzen keine statistische Aussagekraft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)

Das Verzerrungspotential des Endpunktes "FACT-M" ist "hoch". Die Ergebnisse für diesen Endpunkt besitzen keine statistische Aussagekraft.

Unerwünschte Ereignisse

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

In der Studie NO25026 (BRIM3) zeigten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 30. Dezember 2010 n=326 Patienten (97%) des Vemurafenibarms ein unerwünschtes Ereignis, im Dacarbazinarm waren es n=253 Patienten (90%) (Relatives Risiko (RR): 1,081; 95% KI: 1,035; 1,130; p-Wert: 0,0004). Die Werte des vierten Datenschnitts vom 01. Februar 2012 unterschieden sich geringfügig. Im Vemurafenibarm wurden n=334 (99%) Patienten unerwünschte Ereignisse registriert, im Dacarbazinarm waren es n=264 (92%) Patienten (RR: 1,077; 95% KI: 1,040; 1,117; p-Wert: <0,0001).

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurde bei n=168 Patienten (50%) des Vemurafenibarms und bei n=86 Patienten (30%) des Dacarbazinarms ein National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Grad ≥3 unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 1,64; 95% KI: 1,334; 2,015; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=168 Patienten (49%) und im Dacarbazinarm bei n=74 Patienten (26%) auf (RR: 1,849; 95% KI: 1,477; 2,341; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=13 Patienten (4%) und im Dacarbazinarm bei n=22 Patienten (8%) auf (RR: 0,496; 95% KI: 0,255; 0,966; p-Wert: <0,0394). NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig und traten im Vemurafenibarm bei n=6 Patienten (2%) und im Dacarbazinarm bei n=6 Patienten (2%) auf. Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 veränderte sich die relative Verteilung der NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse in den Studienarmen kaum. NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse unterschieden sich statistisch nicht mehr beim vierten Datenschnitt zwischen den Studienarmen. Es wurde bei n=223 Patienten (66%) des Vemurafenibarms und bei n=103 Patienten (36%) des Dacarbazinarms ein NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 1,844; 95% KI: 1,552; 2,191; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=218 Patienten (65%) und im Dacarbazinarm bei n=94 Patienten (33%) auf (RR: 1,975; 95% KI: 1,644; 2,373; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=21 Patienten (6%) und im Dacarbazinarm bei n=25 Patienten (9%) auf. NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig und traten im Vemurafenibarm bei n=8 Patienten (2%) und im Dacarbazinarm bei n=7 Patienten (2%) auf.

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurde bei n=110 Patienten (33%) des Vemurafenibarms und bei n=45 Patienten (16%) des Dacarbazinarms ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 2,052; 95% KI: 1,507; 2,793; p-Wert: <0,0001). Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 erhöhte sich die Inzidenz auf n=158 Patienten (47%) im Vemurafenibarm und auf n=53 Patienten (18%) im Dacarbazinarm (RR: 2,539; 95% KI: 1,941; 3,320; p-Wert: <0,0001). Das häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Vemurafenibarm war das kutane Plattenepithelkarzinom (cuSCC) n=65 (19%) und das Keratoakanthom n=37 (11%).

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 brachen im Vemurafenibarm n=19 (6%) und n=12 Patienten (4%) im Dacarbazinarm die Therapie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Diese Werte waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Zum Datenschnitt am 01. Februar 2012 waren es n=24 Patienten (7%) im Vemurafenibarm und n=6 Patienten (2%) im Dacarbazinarm (RR: 3,407; 95% KI: 1,412; 8,218; p-Wert: 0,0064). Der niedrigere Wert des vierten Datenschnitts im Dacarbazinarm erklärt sich durch das Umcodieren von sechs Patienten durch den weiteren Krankheitsverlauf in "Fortschreiten der Grunderkrankung" und "Tod".

In der Studie NO25026 (BRIM3) waren die am häufigsten unter einer Vemurafenibtherapie berichteten unerwünschten Ereignisse (>30%): Rash (Hautausschlag), Fatigue (Abgeschlagenheit), Arthralgien (Gelenkschmerzen), Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Nausea (Übelkeit), Diarrhö (Durchfall), Alopezie (Haarausfall) und Kopfschmerzen. Darüber hinaus wurde das cuSCC bei ca. 20% der Patienten beobachtet. Die Mehrheit aller dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren von leichter oder mäßiger Intensität. NCI-

CTCAE Grad ≥3 unerwünschte Ereignisse traten bei 50% der Patienten, die Vemurafenib erhalten hatten, auf.

Insgesamt waren die mit einer Vemurafenibtherapie verbundenen unerwünschten Ereignisse in der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch sehr gut beherrschbar. Alle im Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie stehenden unerwünschten Ereignisse waren einfach zu diagnostizieren und behandelbar. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten malignen Melanoms haben die Inzidenzen dieser unerwünschten Ereignisse einschließlich der sekundären Neoplasien keinen Einfluss auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib. Im Vergleich zum begrenzten therapeutischen Erfolg einer Dacarbazintherapie ist das Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib dem Nutzen-Risiko-Profil von Dacarbazin weit überlegen. Bemerkenswert am Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib ist, dass alle der oben genannten unerwünschten Ereignisse klinisch einfach beherrschbar sind. Lichtempfindlichkeitsreaktionen werden vor allem durch Vermeidung der Exposition und Verwendung von Sonnenschutzmitteln kontrolliert. Leberfunktionsstörungen, Arthralgien (Gelenkschmerzen), Fatigue (Abgeschlagenheit), QTc-Verlängerung (Hautausschlag) können einfach durch eine Dosisreduktion von Vemurafenib oder eine Therapiepause behandelt werden. Eine einfache symptomatische Pharmakotherapie mit nichtsteriodalen Antiphlogistika unterstützt die Behandlung von Rash und Arthralgien. Kopfschmerzen sprechen auf Paracetamol gut an.

Gestützt auf neue Informationen von Daten aus der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3), veröffentlichter Literatur und aus der Pharmakovigilanzüberwachung nach Markteinführung konnten keine neuen Signale identifiziert werden, die das Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib negativ beeinflussen [PSUR (PBRER) vemurafenib - 17th Aug. 2012 to 16th Feb. 2013 - F. Hoffmann-La Roche LTD. Report Number 1053715]. Aus regulatorischer Sicht besteht weiterhin kein Grund für eine Black Box Warning. Zum gegenwärtigen Stand gibt es keinen Todesfall, der in Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie gebracht werden könnte.

Insgesamt betrachtet weist die geringe Inzidenz vieler Sicherheitsendpunkte der Vemurafenibtherapie in der Studie NO25026 (BRIM3) auf ein sehr günstiges Nutzen-Risiko-Profil dieser Substanz hin.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als erheblich anzusehen, da die Verlängerung der Überlebensdauer signifikant ist und eine relative Verminderung des Sterberisikos um 63% (p<0,0001) gezeigt wurde. Im Rahmen eines historischen Vergleiches konnte mit Vemurafenib eine Verlängerung der 1-Jahres-Überlebensraten von 17,7% gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin gezeigt werden.

Angesichts dieser Ergebnisse zum Gesamtüberleben kann man von einem Durchbruch in der Therapie des malignen Melanoms sprechen. Seitens der Food and Drug Administration (FDA) wurde die Wirksamkeit dieses innovativen Therapieverfahrens sogar so hoch eingeschätzt, dass eine Anpassung der Kriterien für die Beendigung der Studie NO25025 (BRIM3) empfohlen wurde, um auch den Patienten im Dacarbazinarm schnellstmöglich eine Therapie mit Vemurafenib zu ermöglichen.¹

Im Rahmen der Studie NO25026 (BRIM3) konnte zudem in einem Therapiegebiet, in dem bislang nur Ansprechraten von 5-10% gezeigt werden konnten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2), eine bis dato nicht gesehene Ansprechrate von 48,4% erreicht werden.

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

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Da nun im Rahmen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Vemurafenib sämtliche verfügbare und vom G-BA geforderte Evidenz vorgelegt wurde, beantragen wir den Beschluss über die Nutzenbewertung zeitlich unbefristet zu erlassen.

_

¹ Vorzeitige Beendigung der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit, siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts der NO25026 (BRIM3) Studie.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Wissenschaftliche Fragestellung

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

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

Patientenpopulation

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

Intervention

Vemurafenib 240 mg Tabletten (Handelsname: Zelboraf®); zugelassene Dosis: 1.920 mg täglich (960 mg, d.h. vier Tabletten à 240 mg, zweimal täglich [b.i.d.]). Gemäß Fachinformation sollte die Behandlung mit Vemurafenib bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten inakzeptabler Toxizitäten fortgeführt werden (1).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Patientenrelevante Endpunkte (Dimensionen und Endpunkte)

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (Progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Schmerz)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)
- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

- Randomisierte kontrollierte klinische Studien

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

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

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

- Patientenpopulation: erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit BRAF-V600 Mutationpositivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (entsprechend Zulassung)
 - Tierexperimentelle Studien gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.
- Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Vemurafenib
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Einsatz des Wirkstoffes Dacarbazin (entsprechend G-BA-Beschluss)

- Patientenrelevante Endpunkte: "Gesamtüberleben", "Progressionsfreies Überleben", "Tumoransprechen", "Schmerz (visuelle Analogskala)", "gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)" und "Unerwünschte Ereignisse"
 - Der Endpunkt "Gesamtüberleben" stellt eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum der klinischen Studie dar. Eine Verlängerung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" bedeutet für den Patienten in der Regel ein verzögertes Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie. Die Endpunkte "Tumoransprechen" und "Schmerz" sind im Rahmen der krankheitsbedingten Morbidität ebenfalls als für den Patienten relevant anzusehen (siehe auch 4.2.5.2). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte unter einer Behandlung nicht verschlechtert werden, weshalb der FACT-M-Fragebogen in der Studie als Endpunkt mit aufgenommen wurde. Unerwünschte Ereignisse können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein.
- Studientyp: randomisierte kontrollierte klinische Studien
- Verfügbarkeit von Vollpublikationen oder Studienberichten

Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.

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

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien

Einsc	hlusskriterien
E1	Patientenpopulation: Erwachsene Patienten (≥18 Jahre) mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom <u>Begründung:</u> Die im Einschlusskriterium E1 definierte Population entspricht der zugelassenen Population des Wirkstoffes Vemurafenib.
E2	Intervention: Einsatz des Wirkstoffes Vemurafenib als Monotherapie Begründung: Der im Einschlusskriterium E2 definierte Wirkstoff Vemurafenib ist der Wirkstoff, auf welchen sich die Bewertung in diesem Dossier bezieht.
E3	Zweckmäßige Vergleichstherapie: Dacarbazin Begründung: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichsbehandlung Dacarbazin ist die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet "BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom" (2) Allerdings ist vor den in Modul 3 Abschnitt 3.1.1 genannten Hintergründen zu hinterfragen, inwieweit Dacarbazin als ethisch angemessener Vergleich im vorliegenden Fall gelten kann (vgl. Beratungsprotokoll (2)).
E4	Erhebung patientenrelevanter Endpunkte: Begründung: Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA (4-6) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen: - Mortalität - Morbidität - Lebensqualität Bezug genommen werden.
E5	Studientyp: randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) <u>Begründung:</u> ,Randomisierten kontrollierten Studien und systematischen Übersichten von RCTs wird im Rahmen von Therapiestudien der höchste Evidenzgrad zugeordnet' (7) (Evidenzklassifizierung siehe 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 11 Abs. 3 VerfO (6)).
E6	Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar: Begründung: Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.
Aussc	hlusskriterien
A1	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Das zu bewertende Arzneimittel Vemurafenib wurde erstmals am 17. August 2011 im Anwendungsgebiet "BRAF-V600 Mutation-positives nicht resezierbares oder metastasiertes Melanom bei erwachsenen Patienten" durch die FDA zugelassen. Eine Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels durch die europäische Zulassungsbehörde EMA erfolgte am 17. Februar 2012. Für das vorliegende Dossier wurde eine systematische, bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Für jede der Datenbanken wurde eine individuelle, adaptierte Suchstrategie entwickelt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Mithilfe von validierten Filtern wurde die Suche auf **RCTs** eingeschränkt. Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache wurden nicht vorgenommen.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z.B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Studienregister Die abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgt separat Studienregistern clinicaltrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/), ICTRP Search Portal (Suchportal der WHO, http://apps.who.int/trialsearch/) sowie dem Roche-eigenen Register (http://www.roche-trials.com/).

Sprach- oder Jahresseinschränkungen werden nicht vorgenommen. Gesucht wird mit dem Handels-/bzw. Wirkstoffnamen sowie weiteren Bezeichnungen aus der Wirkstoffentwicklung (PLX, PLX4032, RG7204, RO5185426, Vemurafenib und Zelboraf).

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

Ausgangspunkt der Suche ist das Studienregister clinicaltrials.gov. Es wird nach den oben genannten Wirkstoffbezeichnungen gesucht. Mehrfachnennungen bei der Suche nach den Wirkstoffnamen verschiedenen werden zu einem Ergebnis zusammengefasst (Dublettenprüfung).

Die Studien, die durch die Suche in anderen oben genannten Studienregistern identifiziert werden, werden mit den in clinicaltrials.gov identifizierten Studien abgeglichen. Abweichungen werden dem sich aus der Suche im Studienregister clinicaltrials.gov ergebenden Studienpool hinzugefügt.

Die detaillierte Suchstrategie findet sich in Anhang 4-B.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In dem sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der bibliografischen Literaturrecherche gemäß 4.2.3.2 und der Suche in den Studienregistern gemäß 4.2.3.3 ergebenden Studienpool werden anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere im Rahmen relevante Dokumente (z.B. Zulassungsprozesses Assessment **Reports** der Zulassungsbehörden; Datenübermittlung an die Zulassungsbehörden im Rahmen von postapproval commitments, etc.) werden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

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

Bewertung des Verzerrungspotenzials

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden Version 4.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird das Verzerrungspotenzial als "niedrig" oder "hoch" eingestuft (7). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

Zusammenfassung der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise Die Anforderungen zur Darstellung der Beleglage sind:

Tabelle 4-4: Darstellung der Beleglage

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

Quelle: (7)

Zudem kann auch eine einzige Studie für einen Nutzenbeleg genügen, wenn sie besondere Qualitätskriterien gemäß der "Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study" erfüllt (8). Dabei sind unter anderem interne und externe Validität der Daten, die klinische Relevanz, der Grad der statistischen Relevanz, die Datenqualität, die interne Konsistenz der gezeigten Effekte und mögliche Zentrums-spezifischen Effekte zu berücksichtigen. All diese genannten Qualitätskriterien sprechen – bezogen auf die vorhandene Studie des zu untersuchenden Wirkstoffs – für einen Nutzenbeleg. Diese Einschätzung wird auch durch Fachgesellschaften unterstützt (9).

Für das vorangegangene Dossier zur Nutzenbewertung von Vemurafenib (vom 17. Februar 2012) wurde die in den Allgemeinen Methoden Version 4.0 des IQWiGs (7) beschriebene Verfahrensweise (inklusive der Ergänzung zum Nutzenbeleg anhand einer Studie) zur Ableitung der Beleglage für Vemurafenib angewandt. Darin ist unter anderem zu finden, dass "die Ergebnissicherheit ein wichtiges Kriterium zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage ist" (7). Auch der G-BA beschreibt in den tragenden Gründen zum Beschluss vom 06. September 2012, dass "die Einstufung als "Hinweis" zudem weiteren Unsicherheiten bei der Datenlage zum Zusatznutzen Rechnung trägt" (10). Diese genannten Unsicherheiten konnten im Rahmen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers durch eine Ergänzung der vom G-BA geforderten Daten behoben werden. Das hier dargelegte aktualisierte Dossier zur Nutzenbewertung beinhaltet zusätzliche Datenschnitte der Studie NO25026 (BRIM3) sowie einen umfassenden historischen Vergleich, welche die Ergebnissicherheit der im Dossier vom 17. Februar 2012 dargestellten Aussagen zusätzlich erhöhen. Der historische Vergleich setzt

die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation mit historischen, gepoolten Daten von Dacarbazinpatienten einer der Studie NO25026 (BRIM3) vergleichbaren Patientenpopulation. Die Aussagesicherheit dieses historischen Vergleichs entspricht einem Hinweis.

Zusammengefasst basieren die Nachweise für den Nutzen und Zusatznutzen auf der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) und dem historischen Vergleich. Die Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt hohe Qualitätsstandards, da Einzelergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikanten, patientenrelevanten Effekten über vier Datenschnitte (bzw. fünf Datenschnitte bei Gesamtüberleben) vorliegen. Daher sind die Anforderungen an einen *Beleg* auf einen Zusatznutzen für die Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt.

Sowohl die Studie NO25026 (BRIM3) als auch der historische Vergleich belegen die Wirksamkeit von Vemurafenib in eindrucksvoller Weise. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen.

4.2.5 Informations synthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten "Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien" und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

_

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ 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.

⁴ 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.

Studienziel Item 2b Studiendesign Items 3a, 3b Probanden/Patienten Items 4a, 4b Interventionen Item 5 Zielkriterien Items 6a, 6b Fallzahl Items 7a, 7b; Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge Items 8a, 8b; Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge Item 9 Randomisierung, Durchführung Item 10 Verblindung Items 11a, 11b Statistische Methoden Items 12a, 12 b Patientenfluss Items 13a, 13b Aufnahme/Rekrutierung Items 14a, 14b

Alle relevanten Informationen wurden in Anhang 4-F hinterlegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Die Studienpopulationen werden durch folgende demographische und krankheitsspezifische Daten beschrieben:

<u>Patientencharakteristika</u>

- Alter bei Randomisierung nach Altersklassen

- Geschlecht
- Rasse
- Krankheitsstadium (nach American Joint Committee on Cancer (AJCC))
- Krankheitsschwere (nach ECOG)
- Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung
- Zugehörigkeit zu einer geographischen Region
- Vorhandensein von Hirnmetastasen
- BRAF-V600 Mutationsstatus

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

Ein weiteres Patientencharakteristikum ist das Krankheitsstadium als prognostischer Faktor. Im Anwendungsgebiet "Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" ist das TNM (tumor-node-metastasis) Staging System des AJCC maßgeblich.

Die Krankheitsschwere wird bei Patienten mit "BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" mittels des ECOG Performance Status bei Randomisierung gemessen (11).

Die Höhe des LDH-Spiegels wurde als negativer prognostischer Faktor bei Melanomerkrankungen identifiziert (12).

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

Im Anwendungsgebiet "Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" stellen zudem Patienten mit Hirnmetastasen aufgrund des besonderen Krankheitsverlaufs eine zu untersuchende Subgruppe dar (13).

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

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll nach § 35 Abs. 1b Satz 5 SGB V, § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV und 2. Kapitel, 3. Abschnitt § 7 Abs. 2 Satz 3 VerfO des G-BA (4-6) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen

- Mortalität
- Morbidität und
- Lebensqualität

Bezug genommen werden.

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für diese Nutzenbewertung eingestuft:

- Gesamtüberleben als Mortalitätskriterium

Das Gesamtüberleben wird in randomisierten klinischen Studien als Zeitraum der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Somit stellt das Gesamtüberleben eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Dies entspricht der Definition dieses Endpunkts in den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden (Definition EMA/FDA: "time from randomization to death from any cause").

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

- Progressionsfreies Überleben (progression free survival) als Morbiditätskriterium

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

Da die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens vor dem Öffnen der Studie erfolgte, liefert die Betrachtung der Daten zum progressionsfreien Überleben einen weiteren wichtigen Nachweis über die Wirksamkeit des Produktes für Patienten, die beinahe ausnahmslos keine Heilungschancen in Aussicht gestellt bekommen können.

In Einklang mit der europäischen Zulassungsbehörde EMA ist Roche der Meinung, dass es sich bei dem Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" um einen relevanten Endpunkt handelt ("Acceptable primary endpoints include cure rate, OS and PFS/DFS. Convincingly demonstrated favourable effects on survival are, from both a clinical and methodological perspective, the most persuasive outcome of a clinical trial. Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient" (14)). Zudem ist hinzuzufügen, dass der Einschluss des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" trotz vorhandener Überlebensdaten aufgrund der vorzeitigen Öffnung der Studie (Cross-over) gerechtfertigt ist, da die finale Analyse des Endpunktes vor dem Öffnen der Studie erfolgte und somit einen

wichtigen Beitrag zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Vemurafenib leisten kann.

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bedeutet für den Patienten in der Regel ein verzögertes Eintreten krankheitsspezifischer Symptome sowie eine verzögerte Notwendigkeit einer weiteren Therapielinie (14). Mehr als 40% der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) erhielten nach Krankheitsprogress eine weiterführende, alternative Therapie (15). Auch die wissenschaftliche Beratergruppe des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (Scientific Advisory Group; SAG) für Onkologie unterstützt den Standpunkt, dass eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ein relevanter Endpunkt ist, wenn dadurch krankheitsbedingte Symptome oder nachfolgende Therapien verzögert werden (16). Auch ist die SAG Onkologie der CHMP der Meinung, dass besonders bei onkologischen Erkrankungen im metastasierten Stadium Überlebensprognosen von weniger als zwei bis drei Jahren die Relevanz des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" zu akzeptieren ist, wenn die Progressionsfreiheit mindestens drei bis vier Monate umfasst (16). Besonders für Patienten in der Palliativbehandlung ist eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens unter Berücksichtigung der oben genannten relevant. daher "Progressionsfreie Überleben" Roche sieht das patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität. Die optimale Behandlung der Erkrankung zu jedem Zeitpunkt ist als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und ist nach Auffassung von Roche im Zusammenhang mit der Morbidität zu diskutieren.

- Tumoransprechen als Morbiditätskriterium

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

Abweichend von der IQWiG-Position (siehe (17)) sieht Roche den Endpunkt "Tumoransprechen" als patientenrelevant im Sinne eines Morbiditätskriteriums an. Zum Zeitpunkt des Markteintritts von Vemurafenib lagen die Ansprechraten verfügbarer Wirkstoffe in der Indikation "malignes Melanom" bei 5-10% (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.2). Es ist ohne Zweifel, dass eine Ansprechrate von 48,4% (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 der Studie NO25026 (BRIM3)) im Therapiegebiet für den Patienten von Relevanz ist. Zudem ist anzumerken, dass im hier betrachteten Indikationsgebiet (nicht resezierbares, metastasiertes Melanom) ein erfolgreiches Tumoransprechen in seltenen Einzelfällen auch eine Resektion des Tumors ermöglichen kann.

- Schmerz (visuelle Analogskala) als Morbiditätskriterium

Der Endpunkt "Schmerz" wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung mittels der visuellen Analogskala (VAS) erhoben, um die wahrgenommene Schmerzintensität der Patienten während der Studie zu erfassen. Schmerz wurde in Anlehnung an die IQWiG-Dossierbewertung vom 13. Juni 2012 (18) als Morbiditätsendpunkt klassifiziert.

- Lebensqualität (FACT-M) der Patienten als Lebensqualitätskriterium

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten sollte unter einer Behandlung nicht verschlechtert werden, wobei dieses Ziel insbesondere beim Einsatz von Polychemo- oder Chemoimmuntherapieregimen beim malignen Melanom durch die hohe Toxizität schwer zu erreichen ist (19).

Entsprechend der Aussagen im IQWiG Rapid Report "Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie" ist "[…] die gesundheitsbezogene Lebensqualität […] ein direkt patientenrelevantes Maß für die Progression der Erkrankung" (17).

Die Lebensqualität sollte in klinischen Studien mit anerkannten und validierten Messinstrumenten erfasst und operationalisiert werden. Die systematische Übersichtsarbeit von Cornish et al. zeigt, dass in der Vergangenheit viele generische Fragebögen wie SF-36 und EORTC QLQ-C30 zur Messung der Lebensqualität bei Melanompatienten eingesetzt wurden (20). Für den Functional Assessment of Cancer Therapy Fragebogen ist aber eine Variante mit spezifischer Melanom-Subskala, der Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M), zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Melanompatienten entwickelt worden (21). Der FACT-M Fragebogen wurde für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer Kohorte von 273 Melanompatienten validiert (22).

- Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (Definition nach ICH E2A (23)) können eine direkte Übertragung der Morbidität (Beschwerden und Komplikationen) auf in klinischen Studien messbare Endpunkte sein. Leichte Abweichungen eines Laborparameters, die vom Patienten nicht wahrgenommen werden, stellen nicht unbedingt ein patientenrelevantes Ereignis dar. Demgegenüber ist jedoch bei unerwünschten Ereignissen höherer Schweregrade (z.B. nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (Definition "schwerwiegend" gemäß § 4 Abs. 13 AMG (24)) und unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führen, unmittelbar von einer Patientenrelevanz auszugehen. In diesem Nutzendossier werden folgende Endpunkte der Kategorie "Unerwünschte Ereignisse" erhoben:

- Beliebiges unerwünschtes Ereignis
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder höher
- Unerwünschte Ereignisse Grad 3
- Unerwünschte Ereignisse Grad 4
- Unerwünschte Ereignisse Grad 5
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen
- Häufige unerwünschte Ereignisse (nach Systemorganklassen)

- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁵ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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 I² und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁷ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁵ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

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

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

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

Da bei der Suche nach Studien für diese Nutzenbewertung nur eine Studie identifiziert wurde, entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

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

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

- Alter bei Randomisierung (nach Altersklassen)

- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Rasse (Weiß, Nicht-weiß)
- Krankheitsstadium (TNM Staging System des AJCC)
- Krankheitsschwere (ECOG Performance Status bei Randomisierung)
- LDH-Wert bei Randomisierung (normal, erhöht)
- Zugehörigkeit zu einer geographischen Region
- Vorhandensein von Hirnmetastasen (nein, ja)
- BRAF-V600 Mutationsstatus (V600E, V600 nichtE)

Diese Effektmodifikatoren leiten sich aus den in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellten Patientencharakteristika ab und berücksichtigen auch die für diesen Abschnitt vorgegebenen Effektmodifikatoren (Alter, Geschlecht und Krankheitsschwere/-stadium).

Trennpunkte des Effektmodifikators Alter: Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 66 Jahren für Männer und bei 60 Jahren für Frauen (25). Melanome werden schwerpunktmäßig zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr diagnostiziert. Die Krebsregisterdaten zeigen, dass auch schon vor dem 40. Lebensjahr eine beträchtliche Anzahl an Neuerkrankungen zu verzeichnen ist (25). Mit Ausnahme der Patienten <18 (1) sind folglich alle Altersgruppen von <40 bis ≥80 Jahre zu untersuchen.

Differenzierung des Effektmodifikators Geschlecht: weiblich, männlich. Zwar unterscheiden sich die altersspezifischen Erkrankungsraten nach Geschlecht, jedoch erkranken Frauen und Männer in etwa zu gleichen Teilen an einem malignen Melanom (25).

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

Der Effektmodifikator Krankheitsstadium wird im Anwendungsgebiet "Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" mit der Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c) operationalisiert. Die Differenzierung erfolgt gemäß des TNM Staging System des AJCC (26).

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

Durch nachgestellte Buchstaben lässt sich eine weitere Einteilung treffen. Mit "a" wird bezeichnet, dass mindestens ein entfernt liegender Teil des Körpers oder Lymphknoten befallen ist. Das "b" beschreibt einen Lungenbefall, während bei "c" entweder ein Organbefall vorliegt oder ein Anstieg der LDH (ein Marker für eine Beteiligung der Leber) festgestellt wurde (TNM Staging System des AJCC (26)).

Die Krankheitsschwere wird bei Patienten mit "V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" mittels des Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status bei Randomisierung gemessen (11). Die Differenzierung erfolgt nach den Stadien, welche die Skala zur Messung des ECOG Performance Status vorgibt.

Eine Erhöhung des LDH-Spiegels wurde als negativer prognostischer Faktor für das Überleben bei Melanomerkrankungen identifiziert (12). Die Differenzierung erfolgt nach "normal" bzw. "erhöht" (12, 27).

Im Anwendungsgebiet "nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom" stellen zudem Patienten mit Metastasen im Gehirn eine zu untersuchende Subgruppe dar. Das maligne Melanom ist nach dem Lungenkarzinom einer der häufigsten Primärtumore, der Hirnmetastasen verursacht (13). Die Differenzierung erfolgt nach Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein von Hirnmetastasen.

Da die Patienten vor der Vemurafenibbehandlung auf ihren BRAF-V600 Mutationsstatus getestet werden müssen, ist dieser ein weiteres relevantes Patientencharakteristikum. Dabei lassen sich Mutationen des Typs V600E und andere seltenere Mutationen unterscheiden (28). Die Differenzierung erfolgt nach BRAF-V600E und BRAF-V600 nichtE.

Subgruppenanalysen werden nur dann durchgeführt, wenn Daten verfügbar sind und eine ausreichende Anzahl von Patienten für valide Schlussfolgerungen aus einer entsprechenden Analyse zur Verfügung stehen. Da nur vier "Nicht-weiße" Patienten und nur zwei Patienten mit Hirnmetastasen an der Studie NO25026 (BRIM3) teilgenommen haben, konnte für die Subgruppen "Rasse" und "Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn" für keinen Endpunkt eine sinnvolle Subgruppenanalyse durchgeführt werden.

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-

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.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen⁽¹⁾, "Multiple-Treatment-Meta-Analysen⁽¹⁾ oder auch "Netzwerk-Meta-Analysen⁽¹⁾, 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. 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:

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

Nicht zutreffend. Es wurde kein indirekter Vergleich durchgeführt.

_

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. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
GO28141	ja*	laufend	Januar 2013 - August 2016	Vemurafenib + Placebo vs. Vemurafenib + GDC-0973
GO28398	nein	laufend	August 2013 - Mai 2014	Phenprocoumon vs. Phenprocoumon + Vemurafenib
NO25026 (BRIM3)	ja	laufend	Januar 2010 – Mai 2014 Datenschnitte vom 30. Dezember 2010, 31. März 2011, 03. Oktober 2011, 01. Februar 2012 und 20. Dezember 2012	Vemurafenib vs. Dacarbazin
NP25396	nein	laufend	Januar 2011 - September 2013	Vemurafenib ohne Mahlzeit vs. Vemurafenib mit Mahlzeit

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 17. Juni 2013

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GO28141	Der Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Außerdem liegen noch keine Ergebnisse der Studie vor.
GO28398	Der Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Außerdem liegen noch keine Ergebnisse der Studie vor.
NP25396	Der Vergleichsarm entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin. Außerdem liegen noch keine Ergebnisse der Studie vor.

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.

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

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

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

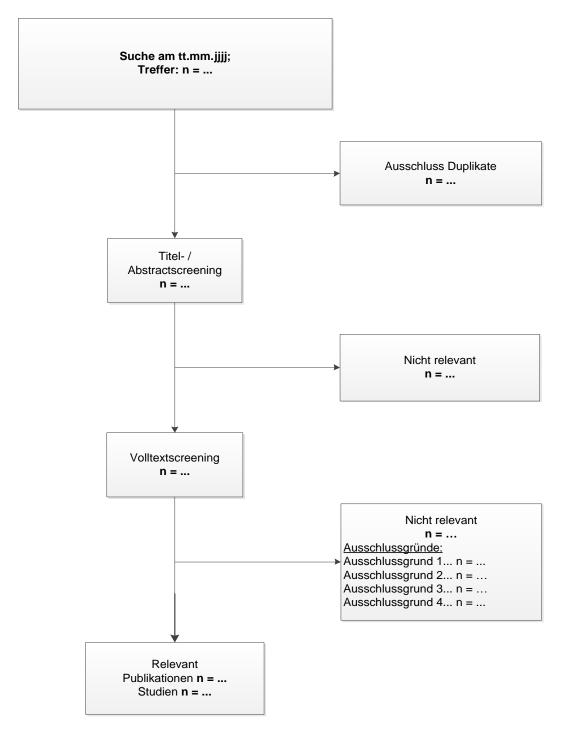


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Vemurafenib im Anwendungsgebiet "Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" durchgeführt, um alle RCTs für einen direkten Vergleich zwischen Vemurafenib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin zu identifizieren.

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 11. Juni 2013 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane durchgeführt.

Die Suche ergab 178 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n=17) verbleiben 161 Publikationen, die gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft wurden. Basierend auf den Informationen des Titels und Abstracts wurden 152 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen. Die Volltexte der verbleibenden neun Publikationen wurden hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Acht Publikationen entsprachen nicht den definierten Anforderungen und wurden begründet ausgeschlossen (Anhang 4-C, Tabelle 4-129).

Die systematische bibliografische Literaturrecherche ergab somit eine relevante Publikation. Dabei handelt es sich um die Veröffentlichung zur Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3) von Chapman et al. (29).

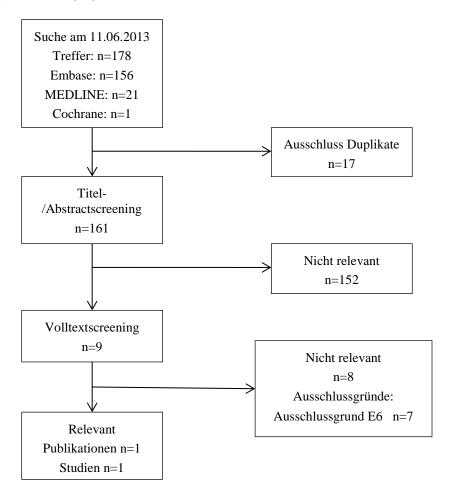


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vemurafenib

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. b)
NO25026 (BRIM3)	clinicaltrials.gov [NCT01006980], (30) ICTRP [EUCTR2009-012293- 12-NL], (31) Roche Trials [NO25026], (32)	ja	ja (29)

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

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

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

	Stud	dienkategorie		verf	ügbare Datenquellen	a
Studie	Studie zur Zulassung des zu	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation
	bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
ggf. Zwische	enüberschrift zur	Strukturierui	ng des Stud	ienpools	l	
placebokont	rolliert					
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontro	lliert, zweckmäß	ige Vergleichst	herapie(n)			
NO25026 (BRIM3)	ja	ja	nein	ja (33)	ja [NCT01006980], (30-32)	ja (29, 34)

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

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

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

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

Vemurafenib (Zelboraf®)

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A

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

Studie	Studiendesign <rct, cross-over="" doppelblind="" einfach="" etc.="" offen,="" parallel="" verblindet=""></rct,>	Population <relevante b.="" charakteristika,="" schweregrad="" z.=""></relevante>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. behandlung,="" nachbeobachtung="" run-in,=""></ggf.>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				Dauer: 54 Monate Datenschnitte vom 31. März 2011, 03. Oktober 2011, 01. Februar 2012 und 20. Dezember 2012		

Stand: 02.09.2013

Vemurafenib (Zelboraf®)

Seite 56 von 313

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

Studie	Vemurafenib	Dacarbazin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
NO25026 (BRIM3)	4 x 240 mg Filmtabletten je morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1.920 mg)	1.000 mg/m² i.v. (bis zu 60 Minuten) an Tag 1 alle drei Wochen (Zykluslänge: drei Wochen) ^a	Nicht zutreffend.

a: Gemäß der Fachinformation kann Dacarbazin als Monotherapie in Dosen von 200 bis 250 mg/m² Körperoberfläche/Tag als intravenöse Injektion über fünf Tage alle drei Wochen verabreicht werden (35, 36). Als Alternative zur intravenösen Bolusinjektion kann Dacarbazin als Kurzzeitinfusion (über 15-30 Minuten) verabreicht werden. Es besteht auch die Möglichkeit, 850 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle drei Wochen zu verabreichen (35, 36). Aus folgendem Grunde wurde in der Studie jedoch die o.g. Dosierung gewählt:

- Vermeidung einer Unterdosierung von Dacarbazin
- Die Dosierung von 800-1.200 mg/m² Körperoberfläche als intravenöse Infusion am ersten Tag und danach einmal alle 3-4 Wochen ist eine in den Leitlinien empfohlene evidenzbasierte Dosierung (3, 37).

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre, Mittel- wert)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z.B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
NO25026 (BRIM3) Vemurafenib Dacarbazin	337 338	55,2 52,6	w: 41%/m: 59% w: 46%/m: 54%	Weitere Baseline-Charakteristika finden sich in Tabelle 4-12: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NO25026 (BRIM3)

Tabelle 4-12: Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie NO25026 (BRIM3)

	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Geschlecht (Anzahl, %)		
Weiblich	137 (41%)	157 (46%)
Männlich	200 (59%)	181 (54%)
n	337	338
Rasse (Anzahl, %)		
Weiß	333 (99%)	338 (100%)
Hispanisch	2 (<1%)	-
Andere ^a	2 (<1%)	-
n	337	338
Alter in Jahren		
Mittelwert	55,2	52,6
Standardabweichung	13,80	13,89
Standardfehler des Mittelwertes	0,75	0,76
Median	56,0	52,5
Minimum-Maximum	21-86	17 ^b -86
n	337	338
Alter in Jahren		
<65 Jahre	244 (72%)	270 (80%)
≥65 Jahre	93 (28%)	68 (20%)
n	337	338
Alter in Jahren		
≤40 Jahre	48 (14%)	70 (21%)
41-54 Jahre	111 (33%)	114 (34%)
55-64 Jahre	85 (25%)	86 (25%)
65-74 Jahre	65 (19%)	46 (14%)
≥75 Jahre	28 (8%)	22 (7%)
n	337	338
Gewicht in kg		
Mittelwert	79,15	78,44
Standardabweichung	18,098	17,678
Standardfehler des Mittelwertes	0,992	0,966
Median	78,60	77,10

	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Minimum-Maximum	37,0-151,4	35,0-143,5
n	333	335
Geographische Region		
Australien/Neuseeland	39 (12%)	38 (11%)
Nordamerika	86 (26%)	86 (25%)
Andere	7 (2%)	11 (3%)
Westeuropa	205 (61%)	203 (60%)
n	337	338
ECOG Performance Status		
0	229 (68%)	230 (68%)
1	108 (32%)	108 (32%)
n	337	338
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung		
nicht resezierbares Stadium IIIC	20 (6%)	13 (4%)
Mla	34 (10%)	40 (12%)
Mlb	62 (18%)	65 (19%)
Mlc	221 (66%)	220 (65%)
n	337	338
Laktatdehydrogenase (LDH)		
LDH erhöht	142 (42%)	142 (42%)
LDH Normal	195 (58%)	196 (58%)
n	337	338
BRAF Mutationsstatus ^c		
BRAF V600E	295 (88%)	303 (90%)
BRAF V600 nichtE	41 (12%)	34 (10%)

a: Unter dem Begriff "Andere" sind ein syrischer und ein nicht-hispanischer Patient zusammenfasst (Angaben der Prüfärzte).

Die Prozentanteile basieren auf n (Zahl von gültigen Werten).

b: Ein Patient mit 17 Jahren wurde trotz des Einschlusskriteriums ≥18 Jahre in die Studie eingeschlossen. Die Protokollverletzung wurde vermerkt und vom Central Ethics Committee genehmigt.

c: Die exakte Bestimmung der BRAF-V600 Mutation der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) ist nicht im ursprünglichen CSR der Studie abgebildet, sondern erfolgte im Rahmen eines EMA post-approval commitments (38).

n repräsentiert die Anzahl der Patienten, die in die statistische Auswertung eingegangen ist.

Tabelle 4-13: Zusammenfassung von Krankheitscharakteristiken pro Behandlungsarm (Analyse: ITT; Zentren: alle Zentren)

	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Anzahl der Metastasen vor Behandlungsbeginn		
Mittelwert	2,6	2,6
Standardabweichung	1,37	1,33
Standardfehler des Mittelwertes	0,08	0,07
Median	2,0	2,0
Minimum-Maximum	1-8	1-8
n	330	330
Anzahl der Metastasen vor Behandlungsbeginn		
<3	185 (56%)	181 (55%)
≥3	145 (44%)	149 (45%)
n	330	330
Summe der Durchmesser der Zielläsionen vor Behandlungsb	eginn (in cm)	
Mittelwert	88,2	79,2
Standardabweichung	96,50	57,29
Standardfehler des Mittelwertes	5,30	3,14
Median	66,5	66,0
Minimum-Maximum	9-1310	9-295
n	332	333
Zeit seit der Diagnose (metastasiertes Stadium, Monate)		
Mittelwert	8,8	9,1
Standardabweichung	15,28	18,95
Standardfehler des Mittelwertes	0,90	1,09
Median	3,0	3,0
Minimum-Maximum	0-109	0-184
n	288	300
Zeit seit der Diagnose (metastasiertes Stadium, Monate)		
<6	191 (66%)	216 (72%)
≥6	97 (34%)	84 (28%)
n	288	300

	Vemurafenib N = 337	Dacarbazin N = 338
Hirnmetastasen		
Nein	333 (100%)	332 (99%)
Ja	-	2 (<1%)
n	333	334
Histologische Untertypen		
Akral-lentiginös	1 (<1%)	3 (<1%)
Lentigo-maligna	1 (<1%)	5 (1%)
Knotig (nodulär)	78 (23%)	78 (23%)
Andere	153 (45%)	143 (42%)
Superfiziell spreitend	104 (31%)	109 (32%)
n	337	338

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

Patientencharakteristika bei Studienbeginn

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

Patientencharakteristika

Die demographischen Charakteristika der Behandlungsgruppen bei Studienbeginn waren vergleichbar. Der Anteil der Männer im Vemurafenibarm betrug 59% im Vergleich zu 54% im Dacarbazinarm. 99% aller Patienten hatten eine weiße Hautfarbe. Die Patienten, die in den Vemurafenibarm randomisiert wurden, waren etwas älter als die Patienten im Dacarbazinarm (medianes Alter 56,0 zu 52,5 Jahre). Insgesamt nahmen Patienten in einer Altersspanne von 17 bis 86 Jahren an der Studie teil. Die Einschlusskriterien der Studie NO25026 (BRIM3) definierten ein Alter der Patienten von ≥18 Jahren. Ein Patient mit 17 Jahren wurde dennoch in die Studie eingeschlossen. Die Protokollverletzung wurde vermerkt und vom Central Ethics Committee genehmigt.

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

Stratifizierungsfaktoren und Krankheitscharakteristika

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

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

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

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

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

Studienablauf

Der Studienablauf ist durch intensive Gespräche mit den Zulassungsbehörden (EMA und FDA) charakterisiert. Das Protokoll der FDA zum Zulassungsverlauf bietet einen Überblick über die entsprechenden Interaktionen (39). Dieses Protokoll war auch Gegenstand des G-BA Beratungsgespräches (2).

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

Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten Daten zum medianen Überleben aus Phase I (PLX06-02, (40)) und Phase II (NP22657 (BRIM2), (41)) Studien die hohe klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorher behandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv für die BRAF-V600 Mutation getestet wurden. Daraufhin wurden auf Empfehlung der Zulassungsbehörden die Annahmen für die Fallzahlplanung adaptiert und die Kriterien für die Beendigung der Studie verändert (39). Basierend auf den veränderten Kriterien und den Ergebnissen der Interimanalyse schlug das Data Safety Monitoring Board (DSMB) eine vorzeitige Beendigung wegen außerordentlicher Wirksamkeit vor ('early termination due to compelling efficacy'), die von Roche umgesetzt wurde.

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

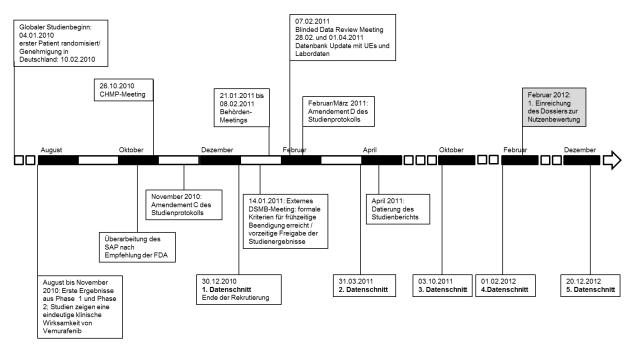


Abbildung 3: Zeitliche Abfolge der Änderungen an der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) (global und auf Deutschland bezogen)

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

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

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

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

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

Der Typ 1 Fehler der Studie wurde angepasst:

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

Sollte das DSMB zudem feststellen, dass die Studie beide ko-primären Endpunkte zum Zeitpunkt der Interimanalyse erreicht, würde Patienten des Dacarbazinkontrollarms die Möglichkeit gegeben, in den Vemurafenibbehandlungsarm zu wechseln (Cross-over) (siehe Studienbericht NO25026 (BRIM3) Protocol Amendment C, S. 2371-2394). Beide Zulassungsbehörden (FDA und EMA) stimmten den Änderungen am SAP zu.

Das Protokoll (Amendment C) und der SAP wurden zum 01. bzw. 04. November 2010 geändert (siehe Protocol Approval/NO25026-EU/Version C vom 01. November 2010, Seite 2229-2332 des Studienberichts der NO25026 (BRIM3) Studie). Die geplante Interimanalyse des Gesamtüberlebens fand am 14. Januar 2011 statt; Datum für den Cut-off war der 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interimanalyse (ca. 63% Reduktion des Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin) empfahl das DSMB

die vorzeitige Beendigung der Studie ('early termination due to compelling efficacy')¹⁴. Das DSMB empfahl des Weiteren, dass allen Patienten des Dacarbazinkontrollarms die Möglichkeit gegeben werden sollte, Vemurafenib zu erhalten (Cross-over). Diese Empfehlungen wurden im Zusammenhang mit den vierteljährlich in allen Studien erhobenen Daten zur Sicherheit von Vemurafenib gemacht. Im Folgenden wurde der Studienbericht auf Grundlage dieser Daten und des SAP vom 04. November 2010 erstellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	-Sg	der eilung	Verblindung		erte ng	r- ial		
Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilu	Patient	Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteue Berichterstattu	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs- potenzial auf Studienebene	
NO25026 (BRIM3)	ja	ja	nein	nein	nein	nein	niedrig	

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie NO25026 (BRIM3) handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden nach einem Standardverfahren, einem "Biased coin"-Minimierungsalgorithmus, in die stratifizierten Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wurde von einem externen Dienstleister (Almac Clinical Technologies, Yardley, Pennsylvania) mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system, IVRS) durchgeführt.

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

1. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Wirkstoffe gewählt (Vemurafenib: oral/ Dacarbazin: intravenös). Die Verwendung einer double-dummy Technik zur Überwindung der eindeutigen Identifizierung der Wirkstoffe wurde für die Patienten als nicht zumutbar beurteilt (33).

¹⁴ Vorzeitige Beendigung der Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit, siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts der NO25026 (BRIM3) Studie.

- 2. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem unmöglich (42).
- 3. Des Weiteren wurde der ko-primäre (und ursprünglich einzige primäre) Endpunkt "Gesamtüberleben" als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet (43).

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- über- leben	Progressions- freies Überleben ^a	Tumor- ansprechen (Beste Gesamt- ansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen) ^a	Schmerz (visuelle Analog- skala)	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität (FACT-M)	Unerwünschte Ereignisse
NO25026 (BRIM3)	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Die Begründung für die Darstellung der Endpunkte "Progressionsfreies Überleben" und "Tumoransprechen" findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung des Endpunktes "Gesamtüberleben"

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Beim Zielkriterium Gesamtüberleben handelt es sich um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war adäquat, Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung lagen nicht vor. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte waren für den Endpunkt "Gesamtüberleben" nicht vorhanden. Zudem hat das offene Studiendesign keinen Einfluss auf diesen Endpunkt (43).

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

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

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

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 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Datenschnitt 30. Dezember 2010 (klinischer Cut-off)	Vemurafenib (N = 336 ^a)	Dacarbazin $(N = 336^{a})$	
Anzahl der Ereignisse	43	75	
Hazard Ratio	0,3	7	
95% KI	[0,26; 0,55]		
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0001		
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate) (zum Zeitpunkt der Analyse sind die Schätzer als nicht belastbar zu betrachten, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1)	9,23	7,75	
95% KI	[8,05; nicht erreicht]	[6,28; 10,28]	

a: Für den Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurden 336 Patienten in beiden Behandlungsarmen ausgewertet, die mindestens zwei Wochen vor dem Datenschnitt randomisiert wurden. Für die folgenden Auswertungen wurden alle Patienten (338 im Dacarbazinarm, 337 im Vemurafenibarm) berücksichtigt.

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 31. März 2011)

(N = 337) 78 0,- [0,35; <0,0 nicht erreicht 59; nicht erreicht] Vemurafenib (N = 337)	0,62]	
0,- [0,35; <0,0 nicht erreicht 59; nicht erreicht] 50 Patienten	0,62] 0001 8,80 [7,33; 10,28	
[0,35; <0,0 nicht erreicht] 59; nicht erreicht] Vemurafenib	0,62] 0001 8,80 [7,33; 10,28 - Dacarbazin	
<0,0 nicht erreicht 59; nicht erreicht] 50 Patienten Vemurafenib	0001 8,80 [7,33; 10,28 - Dacarbazin	
nicht erreicht 59; nicht erreicht] 50 Patienten Vemurafenib	8,80 [7,33; 10,28 - Dacarbazin	
59; nicht erreicht] 50 Patienten Vemurafenib	[7,33; 10,28	
50 Patienten Vemurafenib	- Dacarbazin	
Vemurafenib	_ 0000000000000000000000000000000000000	
	_ 0000000000000000000000000000000000000	
78	121	
0,44		
[0,33; 0,59]		
<0,0001		
nicht erreicht	7,89	
59; nicht erreicht]	[7,26; 9,63]	
50 Patienten	-	
	nicht erreicht 59; nicht erreicht]	

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 03. Oktober 2011)

Datenschnitt 03. Oktober 2011	Vemurafenib	Dacarbazin
(ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)	(N=337)	(N = 338)
Anzahl der Ereignisse	159	175
Hazard Ratio	0,0	67
95% KI	[0,54; 0,84]	
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	0,00	003
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,2	9,9
95% KI	[12,0; 15,0]	[9,1; 12,2]
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (Cross-over) ^a	81 Patienten	-
Datenschnitt 03. Oktober 2011 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib	Dacarbazin
Anzahl der Ereignisse	(N = 337)	(N = 338)
Hazard Ratio	0,	
95% KI	[0,49;	
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0	<u> </u>
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,2	9,6
95% KI	[12,0;15,0]	[7,9; 11,8]
In den Vemurafenibarm gewechselte	81 Patienten	_

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Datenschnitt 01. Februar 2012	Vemurafenib	Dacarbazin
(ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)	(N = 337)	(N = 338)
Anzahl der Ereignisse	199	200
Hazard Ratio	0,	76
95% KI	[0,63;	, 0,93]
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	0,0	068
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,57	10,28
95% KI	[12,02; 15,24]	[9,07; 12,81]
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (Cross-over) ^a	83 Patienten	-
Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Anzahl der Ereignisse	199	166
Hazard Ratio	0,	70
95% KI	[0,57;	; 0,87]
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	0,0	008
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,57	9,72
95% KI	[12,02; 15,24]	[7,92; 12,81]
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (Cross-over) ^a	83 Patienten	-

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 20. Dezember 2012)

Studie NO25026 (BRIM3)		
Datenschnitt 20. Dezember 2012	Vemurafenib	Dacarbazin
(ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)	(N = 337)	(N=338)
Anzahl der Ereignisse	242	236
Hazard Ratio	0,	79
95% KI	[0,66;	0,95]
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	0,00	099
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,63	10,28
95% KI	[12,02; 15,34]	[9,07; 12,81]
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (Cross-over) ^a	84 Patienten	-
Datenschnitt 20. Dezember 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Anzahl der Ereignisse	242	178
Hazard Ratio	0,	78
95% KI	[0,64;	0,94]
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	0,0	101
Kaplan-Meier Schätzer des medianen Überlebens (Monate)	13,63	9,72
95% KI	[12,02; 15,34]	[7,92; 12,81]
In den Vemurafenibarm gewechselte Dacarbazinpatienten (Cross-over) ^a	84 Patienten	-
a: Der Wechsel der Dacarbazinpatienten in den Vemurafenibar Studienprotokoll (44)). KI: Konfidenzintervall	m (Cross-over) war erlaubt (ger	mäß Amendment D zum

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

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

In weiteren Datenschnitten stieg das Hazard Ratio an:

• 31. März 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,47 (95% KI: 0,35; 0,62)

- 31. März 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,44 (95% KI: 0,33; 0,59)
- 03. Oktober 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,67 (95% KI: 0,54; 0,84)
- 03. Oktober 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,62 (95% KI: 0,49; 0,77)
- 01. Februar 2012 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,76 (95% KI: 0,63; 0,93)
- 01. Februar 2012 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,70 (95% KI: 0,57; 0,87)
- 20. Dezember 2012 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,79 (95% KI: 0,66; 0,95)
- 20. Dezember 2012 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over): 0,78 (95% KI: 0,64; 0,94)

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

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

- 31. März 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: nicht erreicht (95% KI: 9,59; nicht erreicht)
 - o Dacarbazin: 8,80 (95% KI: 7,33; 10,28)
- 31. März 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: nicht erreicht (95% KI: 9,59; nicht erreicht)
 - o Dacarbazin: 7,89 (95% KI: 7,62; 9,63)
- 03. Oktober 2011 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: 13,2 (95% KI: 12,0; 15,0)
 - o Dacarbazin: 9,9 (95% KI: 9,1; 12,2)
- 03. Oktober 2011 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: 13,2 (95% KI: 12,0; 15,0)
 - o Dacarbazin: 9,6 (95% KI: 7,9; 11,8)

- 01. Februar 2012 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: 13,57 (95% KI: 12,02; 15,24)
 - o Dacarbazin: 10,28 (95% KI: 9,07; 12,81)
- 01. Februar 2012 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: 13,57 (95% KI: 12,02; 15,24)
 - o Dacarbazin: 9,72 (95% KI: 7,92; 12,81)
- 20. Dezember 2012 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: 13,63 (95% KI: 12,02; 15,34)
 - o Dacarbazin: 10,28 (95% KI: 9,07; 12,81)
- 20. Dezember 2012 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over)
 - o Vemurafenib: 13,63 (95% KI: 12,02; 15,34)
 - o Dacarbazin: 9,72 (95% KI: 7,92; 12,81)

Im Folgenden werden generelle Überlegungen zum Endpunkt "Gesamtüberleben" der Studie NO25026 (BRIM3) dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse der beiden Analysen "Hazard Ratio" und "medianes Überleben" des Endpunktes "Gesamtüberleben" der Studie NO25026 (BRIM3) bewertet. Aufgrund der unerwartet geringen Differenz des medianen Überlebens zwischen den Behandlungsarmen wurde zudem ein historischer Vergleich durchgeführt, um zu klären, ob in der Studie NO250236 (BRIM3) der tatsächliche Wirksamkeitseffekt von Dacarbazin abgebildet wird. Dieser historische Vergleich setzt die 1-Jahres-Überlebensraten der Dacarbazinpatienten der Studie NO25026 (BRIM3) mit historischen, gepoolten 1-Jahres-Überlebensraten von Dacarbazinpatienten einer medizinischäquivalenten Patientenpopulation in Relation. In einem zweiten Schritt werden dann die historischen 1-Jahres-Überlebensraten der Dacarbazinpatienten mit den 1-Jahres-Überlebensraten der Vemurafenibpatienten aus der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation gesetzt.

Generelle Überlegungen zum Therapievergleich beim Endpunkt "Gesamtüberleben"

Ob die Auswertung der späteren Datenschnitte noch die für die Nutzenbewertung in diesem Dossier eingangs formulierte Fragestellung adressiert, erscheint fraglich (siehe Abbildung 4, Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8). Für die Nutzenbewertung sind die Therapieunterschiede zwischen Vemurafenib und Dacarbazin relevant. Für diesen strikten Vergleich stehen zum Zeitpunkt des fünften Datenschnittes (20. Dezember 2012) im Minimum 131 vs. 92 (bisher Verstorbene unter ursprünglicher Therapie) bzw. im Maximum 192 vs. 131 Patienten zur Verfügung (bisher Verstorbene unter ursprünglicher Therapie und aktuell noch mit ursprünglicher Therapie behandelte Patienten). Die anderen sind bedingt

durch Krankheitsprogression entweder bereits auf eine andere Melanomtherapie (AMT) gewechselt (Datenschnitt: 20. Dezember 2012: 145 vs. 163, davon 39 zuvor zu Vemurafenib) oder sind im Falle der Dacarbazinpatienten teilweise auf Vemurafenib gewechselt (Datenschnitt: 20. Dezember 2012: 84; Cross-over durch Protokoll präspezifiziert und seitens des DSMB vom 14. Januar 2011 freigegeben). Unter Umständen erfolgte für die auf Vemurafenib gewechselten Patienten nach Krankheitsprogression ein weiterer Wechsel der Therapie (z.B. auf AMT, siehe Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 8). Alle oben genannten Faktoren stellen, ebenso wie die nicht krebsbedingten Todesfälle, eine generelle Schwäche des Endpunktes "Gesamtüberleben" dar (43).

Die Bedingungen für den Wechsel der Dacarbazinpatienten in den Vemurafenibarm (Crossover) in Bezug auf die Krankheitsprogression waren wie folgt:

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

Es ergaben sich folgende Patientenströme:

- Vemurafenib allein,
- Dacarbazin allein,
- Vemurafenib vor AMT.
- Dacarbazin vor AMT,
- Dacarbazin vor Vemurafenib,
- Dacarbazin vor Vemurafenib vor AMT.

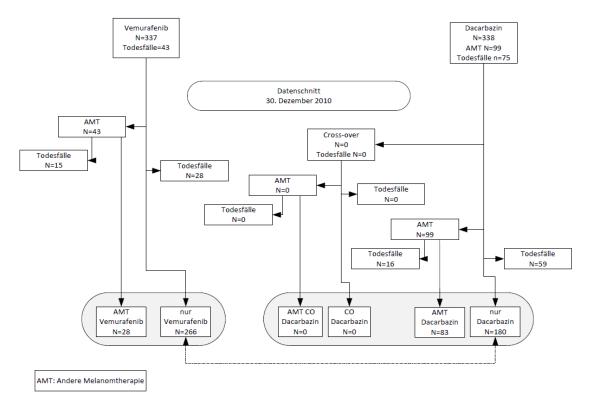


Abbildung 4: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

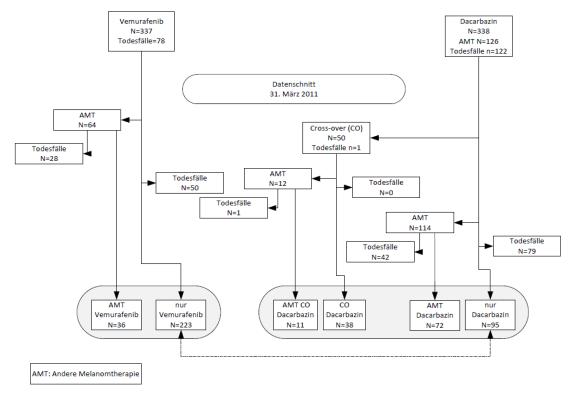


Abbildung 5: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 31. März 2011)

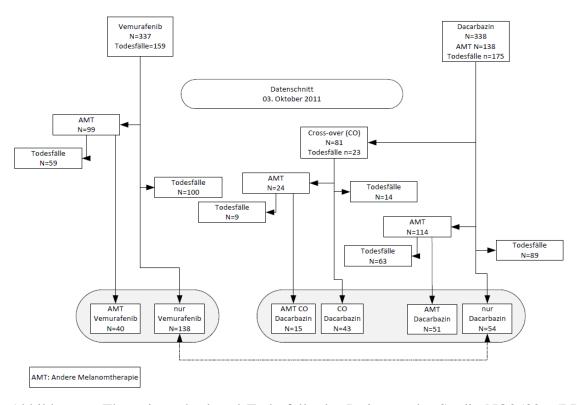


Abbildung 6: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 03. Oktober 2011)

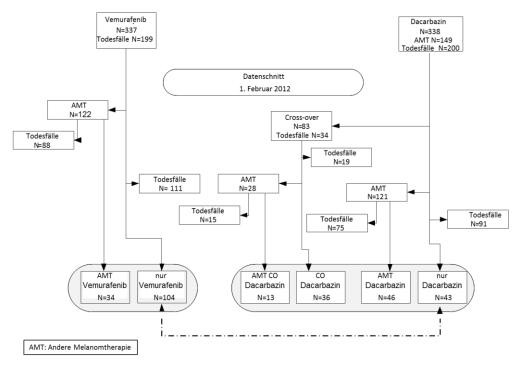


Abbildung 7: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 01. Februar 2012)

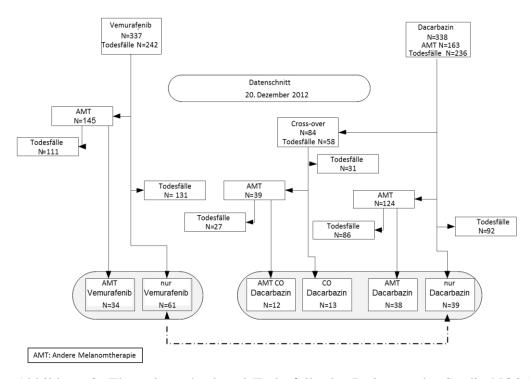


Abbildung 8: Therapiewechsel und Todesfälle der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) (Datenschnitt 20. Dezember 2012)

Das Flussdiagramm verdeutlicht, dass diese Problematik für andere Endpunkte - wie beispielsweise das "Progressionsfreie Überleben" - weniger gravierend ist. Hier hatten alle Patienten, die auf eine andere Chemotherapie gewechselt sind, bereits ein Ereignis im Sinne des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben", welches die Voraussetzung für den Therapiewechsel war. Lediglich die Cross-over-Patienten, die keine Krankheitsprogression durch Hirnmetastasen hatten, stellen hier den Teil der Population dar, der nicht den strikten Vergleich widerspiegelt. Folglich ist es sinnvoll im Rahmen dieser Nutzenbewertung neben den Daten zum Gesamtüberleben auch die Daten zum progressionsfreien Überleben darzustellen.

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

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

entspricht nicht der eigentlichen Fragestellung. Dies ist eine der generellen Schwächen des Endpunktes "Gesamtüberleben", die auch von der FDA gesehen wird, indem sie feststellt: das Gesamtüberleben "maybe affected by crossover therapy or sequential therapy" (43). Da ein sukzessive ansteigender Anteil an Patienten mit anderen Therapieoptionen behandelt wird und dieser Anteil im Dacarbazinarm größer ist und zusätzlich Patienten aus dem Dacarbazinarm in den Vemurafenibarm gewechselt sind, werden die Anteile von Patienten mit gleicher Behandlung trotz ursprünglich unterschiedlicher Randomisierung größer. Sind die Daten einer Studie aufgrund der Limitationen durch einen frühen Cross-Over nicht geeignet, um beispielsweise eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zu zeigen, müssen entsprechend dem G-BA andere geeignete valide Daten, wie beispielsweise ein historischer Vergleich, vorgelegt werden (45). Diesem Rat wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt.

Als Konsequenz der oben aufgeführten Gründe muss sich die Nutzenbewertung von Vemurafenib am strikten Therapievergleich des ersten Datenschnitts sowie am historischen Vergleich orientieren (vgl. (46)).

Bewertung der Analyse "Hazard Ratio" des Endpunktes "Gesamtüberleben"

Analyse: Hazard Ratio

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

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

Das Gesamtüberleben ist eine dichotome Variable, insofern ist eine Responder-Analyse implizit angelegt. Betrachtet man nun das Hazard Ratio als eine auf einem Quotienten basierende Responder-Analyse, so genügt gemäß Lange et al. (2010) der Test auf einfache statistische Signifikanz zum Nachweis der Relevanz (47). Somit ist der Test einer verschobenen Nullhypothese nach Victor (1987) nicht erforderlich (48).

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

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

Durch die steigenden Anteile von Patienten, die trotz ursprünglich unterschiedlicher Randomisierung inzwischen die gleiche Therapie erhalten, nähern sich als Konsequenz die Hazard-Raten in den Behandlungsarmen sukzessive an. Das Ansteigen des Hazard Ratio spiegelt also in erster Linie die Patientenströme der Studie NO25026 (BRIM3) wider und weniger eine Reduktion des Behandlungseffektes im Sinne der Fragestellung dieser Nutzenbewertung.

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

<u>Bewertung der Analyse "medianes Überleben" und der 1-Jahres-Überlebensrate des Endpunktes "Gesamtüberleben"</u>

Die Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) war durch die Besonderheit einer vorzeitigen Beendigung außerordentlicher Wirksamkeit ('early termination due to compelling efficacy') charakterisiert. Die Konsequenzen dieser Besonderheit lassen sich innerhalb der vorgegebenen Templates nicht vollständig abbilden. Dies macht eine Erweiterung der unter 4.2 beschriebenen Methodik notwendig.

Dazu wurde in zwei Schritten vorgegangen:

- Zunächst werden die Auswirkungen der frühzeitigen Beendigung der Studie sowie der Zensierung der Patienten auf die Belastbarkeit der Analyse des medianen Überlebens dargestellt.
- 2. Anschließend werden die Wirksamkeitsdaten der Studie NO25026 (BRIM3) mit Daten eines umfassenden historischen Vergleichs in Relation gesetzt. Dieser Schritt dient zur Überprüfung der Frage, ob in der Studie NO25026 (BRIM3) hinsichtlich der Wirksamkeit von Dacarbazin der tatsächliche Behandlungseffekt abgebildet wird.

<u>Schritt 1</u>: Belastbarkeit der Analyse der medianen Überlebenszeit zum Datenschnitt vom 30. Dezember 2010

Die mediane Überlebenszeit ist das 50%-Quantil der Ereigniszeitverteilung, der früheste Zeitpunkt an dem die geschätzte Überlebensfunktion kleiner oder gleich 0,5 ist, unter der Voraussetzung, dass die Überlebensfunktion unter 0,5 gesunken ist. Dieser Wert wird auf die Zeitachse projiziert und der Wert des entsprechenden Patienten bildet die mediane Überlebenszeit (analog für die KI-Grenzen). Hierbei sind einige methodische Aspekte erheblich:

- Zensierte Patienten, also solche, die zum Zeitpunkt der Betrachtung noch ohne Ereignis sind, werden bei der Berechnung nicht berücksichtigt bzw. sind ohne Belang (individueller Kaplan-Meier Schätzer = 1). Sind die Follow-up Zeiten kurz und damit der Zensierungsanteil hoch, so ist das mediane Überleben bezogen auf die Gesamtpopulation ein nicht belastbarer Schätzer (sowohl für den Punktschätzer als auch für die obere KI-Grenze); er schätzt eine zu kurze

mediane Überlebenszeit. Einem Vorschlag von Pocock et al. (2002) folgend, sind die Kaplan-Meier Schätzer für bestimmte Zeitpunkte dann nicht belastbar, wenn die Anzahl der Patienten, die über diesen Zeitpunkt hinaus im Follow-up ist, unangemessen klein ist (z.B. Vorschlag von Pocock et al. (2002) <10%) (49).

- Anders als das Hazard Ratio ist der mediane Überlebenszeitunterschied zwischen zwei Behandlungen abhängig von der Größe der zugrundeliegenden Hazard-Rate (50): Je höher die Hazard-Rate der Standardtherapie, desto geringer ist der mediane Überlebensvorteil.

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

<u>Schritt 2:</u> Bewertung der Analyse "1-Jahres-Überlebensrate" des Endpunktes "Gesamtüberleben" mittels historischer Vergleiche

Sind die Daten einer Studie aufgrund der Limitationen durch einen frühen Cross-over nicht geeignet, um eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer zu zeigen, müssen entsprechend andere geeignete valide Daten, wie beispielsweise ein historischer Vergleich, vorgelegt werden (45). Zwar kann ein solcher historischer Vergleich keine Antwort auf die Frage geben, ob tatsächlich die methodischen Limitationen der Studie einen unerwarteten Behandlungseffekt verursachen, er ermöglicht jedoch eine Einschätzung, ob im Rahmen der Studie der wahre Behandlungseffekt eines Wirkstoffs abgebildet werden kann.

Der historische Vergleich wurde auf hohem wissenschaftlichem Niveau und mit entsprechender Komplexität durchgeführt. So muss beispielsweise zunächst überprüft werden, inwieweit die Selektion nach BRAF Mutationsstatus einen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten hat. Sollte ein solcher Einfluss gegeben sein, wäre ein Vergleich der Studie NO25026 (BRIM3) mit historischen Daten hinfällig. Um Nachvollziehbarkeit und entsprechende Transparenz gewährleisten zu können, ist es nötig, ein in der Dossiervorlage nicht vorgesehenes, zusätzliches Unterkapitel einzufügen, welches die Darstellung der durchgeführten Arbeitsschritte im Rahmen des historischen Vergleichs ermöglicht. Zusätzliche, detaillierte Information ist zudem in Modul 5 hinterlegt (51).

4.3.1.3.1.1 Historischer Vergleich von Vemurafenib mit Dacarbazin

4.3.1.3.1.1.1 Fragestellung und Hintergründe

In der Studie NO25026 (BRIM3) ergab sich eine unerwartet lange Überlebenszeit der Patienten im Dacarbazinarm und in Folge dessen eine unerwartet geringe Differenz des medianen Überlebens zwischen den Behandlungsarmen. Es stellt sich die Frage, ob der

tatsächliche Behandlungseffekt hinsichtlich der Wirksamkeit von Dacarbazin in der Studie NO25026 (BRIM3) abgebildet wird. Um dies zu prüfen, wurden zwei historische Vergleiche durchgeführt:

- Ein historischer Vergleich, der den aktuellen Dacarbazineffekt in der Studie NO25026 (BRIM3) mit den Dacarbazineffekten aus publizierten Studien in Beziehung setzt.
- Ein zweiter, darauf aufbauender historischer Vergleich, der den Vemurafenibeffekt aus der Studie NO25026 (BRIM3) gegen die gepoolten publizierten Dacarbazineffekte kontrastiert. Für beide historischen Vergleiche wird jeweils ein numerischer und ein grafischer Ansatz gewählt.

Um die oben genannte Fragestellung wissenschaftlich korrekt bearbeiten zu können, wurden umfassende Vorarbeiten auf unterschiedlichen Ebenen geleistet, die sich in folgende Schritte gliedern lassen:

- Prädiktivität des BRAF Status für den Behandlungseffekt von Dacarbazin: Es musste vorab geprüft werden, ob der BRAF Mutationsstatus den Behandlungseffekt von Dacarbazin beeinflusst. Sollte der BRAF Mutationsstatus auch für Dacarbazin prädiktiv sein, wären die unerwartet guten Dacarbazineffekte in der Studie NO25026 (BRIM3) v.a. als Folge dieser Selektion zu interpretieren. Wäre eine Prädiktivität gegeben, würde sich eine Bewertung bisheriger Studien mit Dacarbazin erübrigen, da diese sowohl BRAF Mutation-positive als auch BRAF Wildtyp-Patienten enthalten und damit einen verzerrten Schätzer für die selektierte Population darstellen würden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.2).
- Literaturrecherche nach geeigneten Dacarbazinstudien: Über einen geeigneten Suchalgorhithmus wurde geprüft, ob publizierte Daten zu Dacarbazin in einer der Studie NO25026 (BRIM3) vergleichbaren Patientenpopulation mit Informationen zum Gesamtüberleben vorliegen. Als medizinisch-äquivalent werden in Analogie zur Studie NO25026 (BRIM3) Patienten in der Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen in der Recherche verwendet. Mögliche Confounder sollten hierbei berücksichtigt werden. Dieser Schritt ist abhängig von einer fehlenden Prädiktivität des BRAF Status für Dacarbazin (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.3).
- Ergebnisse aus den publizierten (i.e. historischen) Dacarbazinstudien: Zur Auswertung der durch die Literaturrecherche identifizierten Dacarbazinstudien wurden statistische Methoden entwickelt, die es ermöglichen, mittels der publizierten Daten auch Schätzer zu berechnen, die nicht berichtet wurden. Insbesondere die 1-Jahres-Überlebensraten und das zugehörige KI mussten nachberechnet werden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4).

• Der historische Vergleich besteht letztlich aus zwei historischen Vergleichen. Beide setzen die Vergleichbarkeit der Populationen voraus. Der erste historische Vergleich setzt den Dacarbazineffekt für das Gesamtüberleben aus der Studie NO25026 (BRIM3) mit den älteren Dacarbazinstudien in Relation. Ein zweiter, darauf aufbauender Vergleich kontrastiert den Vemurafenibeffekt aus der Studie NO25026 (BRIM3) gegen die gepoolten publizierten Dacarbazineffekte. Für beide historischen Vergleiche wird ein numerischer und ein grafischer Ansatz gewählt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1.5).

Die Auflistung aller durchgeführten Schritte macht deutlich, dass diese Fragestellung insgesamt aufwändig und sehr umfangreich war. Die hier gezeigte Darstellung liefert deshalb auch nur die zentralen Überlegungen, Ergebnisse und Bewertungen. Alle weiteren Informationen und Details sind in Modul 5 hinterlegt (51). Die Weiterentwicklung der Methodik wird zudem separat publiziert.

4.3.1.3.1.1.2 Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus für Dacarbazin – eine retrospektive Studie

4.3.1.3.1.1.2.1 Ausgangslage und prinzipieller Ablauf der Studie

In die Studie NO25026 (BRIM3) wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine BRAF-V600 Mutation aufweisen. Es ist nun zu zeigen, dass der BRAF Mutationsstatus nicht auch für den Dacarbazin-Behandlungseffekt prädiktiv ist. Wäre eine Prädiktivität gegeben, würde sich eine Bewertung bisheriger Studien mit Dacarbazin erübrigen, da diese sowohl BRAF Mutationpositive als auch BRAF Wildtyp-Patienten enthalten und damit einen verzerrten Schätzer gegenüber der selektierten Population darstellen würden.

Mittels einer retrospektiven Studie soll geprüft werden, ob der BRAF Mutationsstatus im Anwendungsgebiet einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hat, also eine Prädiktivität gegeben ist. Dafür werden unterschiedliche Teilpopulationen betrachtet.

Die einzelnen Schritte für diese Studie lassen sich unterteilen nach:

- Selektion einer der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation aus einem großen klinischen Register (Tübinger Melanomregister), für die der BRAF Mutationsstatus nacherhoben werden kann.
- Um die geplante Anzahl von retrospektiven Patienten zu erheben (Details s. Modul 5 (51)) ergab sich die Notwendigkeit einer Vollerhebung aller im Register dokumentierten Patienten, für die noch analysierbare Proben zur Verfügung standen. Eine Stichprobenziehung war nicht möglich.
- Es entstehen zwei Teilpopulationen anhand des post-hoc bestimmten BRAF Mutationsstatus (BRAF Mutation-positiv vs. BRAF Wildtyp).
- Für diese beiden Teilpopulationen kann dann über einen Vergleich der medianen Überlebensdauer eine mögliche Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus unter Dacarbazin bestimmt oder verworfen werden.

• Kann diese verworfen werden, kann der in Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4 beschriebene Algorithmus zur Ableitung eines 'allgemeinen' Dacarbazin-Schätzers für die 1-Jahres-Überlebensrate verwendet werden (basierend auf Daten bisheriger Studien und einer nicht nach BRAF Mutationsstatus selektierten Population).

4.3.1.3.1.1.2.2 Methodisches Vorgehen

a. Design der Studie

Die Studie war als retrospektive Parallelgruppenstudie angelegt. Geprüft werden soll der Unterschied der Wirksamkeit der Behandlung hinsichtlich des Mutationsstatus der Patienten. Die beiden Studienarme unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Behandlung, es wird jeweils entweder Dacarbazin oder Temozolomid verabreicht. Die zufällige Zuordnung zu den Armen wird nicht durch eine Randomisierung erreicht, sondern mittels des BRAF Mutationsstatus, der a priori unbekannt war (siehe auch c Patientenselektion).

b. Behandlung

Dacarbazin und Temozolomid werden zur systemischen Therapie des malignen Melanoms routinemäßig eingesetzt. Beide Medikamente haben einen gleichartigen Wirkmechanismus. Es handelt sich um Pro-Drugs, die in der Leber oder in feuchtem Milieu zu den wirksamen Substanzen metabolisiert werden. Beide Substanzen werden zu MTIC (Monomethyl-triazeno-imidazol-carboxamid) und dem Methyl-Carbonium-Ion metabolisiert, das letztere hat methylierende Wirkungen auf die DNS. Größere Studien haben gezeigt, dass beide Substanzen eine vergleichbare Effektivität im Hinblick auf Tumorremissionen und auf das Überleben haben. Es ist allerdings nicht gesichert, dass die Behandlung mit Dacarbazin oder Temozolomid überhaupt mit einem Überlebensvorteil verbunden ist (52). Da Temozolomid liquorgängig ist, wurde es vermehrt bei Patienten mit Hirnmetastasierung eingesetzt.

Die Verwendung beider Substanzen in der Link-Studie macht vorab den Nachweis einer vergleichbaren klinischen Wirksamkeit der beiden Therapien in dieser Indikation notwendig.

c. Patientenselektion

Zur Beantwortung der Fragen wurden Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Tübingen herangezogen. Die Daten der Tübinger Patienten wurden mit schriftlichem Einverständnis der Patienten im Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft dokumentiert, das auch in Tübingen geführt wird. In diesem Register sind insgesamt über 100.000 Melanompatienten seit 1983 dokumentiert worden, davon ca. 11.000 Patienten aus Tübingen. Das Register erfasst die primären Diagnosen, den weiteren Krankheitsverlauf und Behandlungen der Melanompatienten. Über das Register wurden Patienten mit Stadium IV des Melanoms und einer primären Behandlung mit Dacarbazin oder Temozolomid identifiziert. Diese Patienten wurden alle außerhalb von klinischen Studien behandelt. Die Patienten wurden im Zeitraum von 01. Januar 2000 bis 31. Dezember 2010 behandelt.

d. Datenselektion und Datenanalyse

Für alle Patienten des Registers mit Stadium IV des malignen Melanoms und einer primären Behandlung mit Dacarbazin oder Temozolomid wurde im Archiv der dermatohistologischen Abteilung der Universitäts-Hautklinik Tübingen und im Archiv des Instituts für Pathologie der Universität Tübingen geprüft, ob in Paraffin eingebettetes Gewebsmaterial von histologischen Untersuchungen verfügbar ist. Weiterhin wurde Gewebsmaterial von auswärtigen histopathologischen Instituten angefordert. Bevorzugt wurden die Sequenzierungen an Tumormaterial von Metastasen durchgeführt. Bei allen Patienten, bei denen Gewebsmaterial verfügbar war, wurde nach Mikrodissektion des Tumors DNS isoliert. Die Mutationstestungen wurden mit Sanger-Sequenzierung durchgeführt.

Die genauen Behandlungsdaten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten ausgewertet.

Die vorliegende Auswertung berechnet die Überlebenswahrscheinlichkeiten nach Kaplan und Meier ab dem Tage des Beginns der systemischen Behandlung.

Für das Gesamtkollektiv sowie die verschiedenen Subgruppen wurde das mediane Überleben mit den interquartal ranges (IQR) berechnet. Weiter wurden die 12-Monats-, 24-Monats-, und 36-Monats-Überlebensraten mit 95% KI berechnet. Statistische Unterschiede wurden mittels des Log-Rank Tests beurteilt.

4.3.1.3.1.1.2.3 Ergebnisse

a. Beschreibung des selektierten Patientenkollektivs

Insgesamt wurden 319 Patienten ermittelt, die primär mit Dacarbazin oder Temozolomid behandelt wurden. Davon waren 168 Männer und 151 Frauen. Das mediane Alter der Patienten betrug 64,0 Jahre (IQR 52,0-73,0). Von den insgesamt 319 Patienten wurden 203 (64%) Patienten primär mit Dacarbazin und 116 (36%) primär mit Temozolomid behandelt.

Tabelle 4-23: Demographische Information und Tumordaten der Link-Studie (N = 319)

	· ,
	N (%)
Geschlecht	
Männer	168 (53%)
Frauen	151 (47%)
Alter (bei Therapiebeginn)	
Median [Jahre] (IQR*)	64,0 (52,0; 73,0)
≤45 Jahre	49 (15%)
45-60 Jahre	94 (30%)
>60 Jahre	176 (55%)
Hirnmetastasen (bei Therapiebeginn)	
ja	74 (23%)
nein	245 (77%)
Lebermetastasen (bei Therapiebeginn)	
ja	51 (16%)
nein	268 (84%)
Stadium (bei Fernmetastasierung)	
M1a	31 (10%)
M1b	88 (27%)
M1c	200 (63%)
BRAF Mutationsstatus**	
V600 positiv	89 (41%)
Wildtyp	126 (59%)
System. Therapie	
Dacarbazin	203 (64%)
Temozolomid	116 (36%)
Verstorben am malignen Melanom	
ja	288 (90%)
nein	31 (10%)
* IOR= interquartal ranges	

^{*} IQR= interquartal ranges

Etwa die Hälfte der Patienten (55%) waren älter als 60 Jahre. Die Stadieneinteilung ist typisch für Patienten mit fernmetastasiertem Melanom: 10% zeigten nur Weichteilmetastasen (Stadium M1a), 27% zeigten Lungenmetastasen zum Teil in Kombination mit Weichteilmetastasen und 63% zeigten weitergehende viszerale Metastasierung. Bei insgesamt 23% der Patienten lagen primär Hirnmetastasen bei Therapiebeginn vor und bei 16% lagen primär Lebermetastasen vor. Die Nachbeobachtung der Patienten reichte bis zum 31. Januar 2013. Zu diesem Zeitpunkt waren 90% der Patienten verstorben und 10% am Leben.

^{**} N=215, in 16% (n=35) der Fälle handelt es sich dabei um Primärtumore und in 84% (n=180) um Metastasen

b. Überlebenswahrscheinlichkeit unter Dacarbazin- und Temozolomidbehandlung Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit für das gesamte Kollektiv betrug 10 Monate. 75% der Patienten überlebten fünf Monate und länger und 25% der Patienten überlebten 19 Monate und länger. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 44,5%, die 2-Jahres-Überlebensrate 18,4% sowie die 3-Jahres-Überlebensrate 9,7% (51).

Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die mit Dacarbazin behandelt wurden, betrug 11 Monate, die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten, die mit Temozolomid behandelt wurden, betrug neun Monate. Dieser Unterschied war statistisch signifikant, p=0,033 (Abbildung 9). Es ist wahrscheinlich, dass dieser Unterschied zwischen den beiden Therapien durch die deutlich höhere Zahl von Patienten mit Hirnmetastasierung erklärt werden kann, die mit Temozolomid behandelt wurden. Insgesamt 52% der Patienten, die mit Temozolomid behandelt wurden, wiesen zu Beginn der Behandlung eine Hirnmetastasierung auf, während unter den Dacarbazin-behandelten Patienten nur 7% eine Hirnmetastasierung aufwiesen.

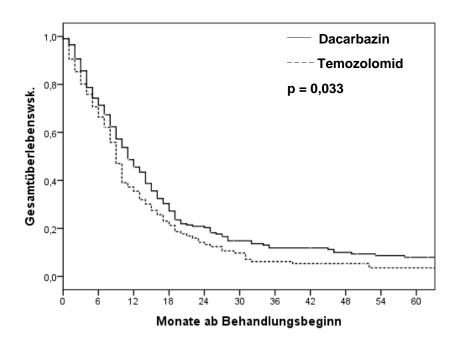


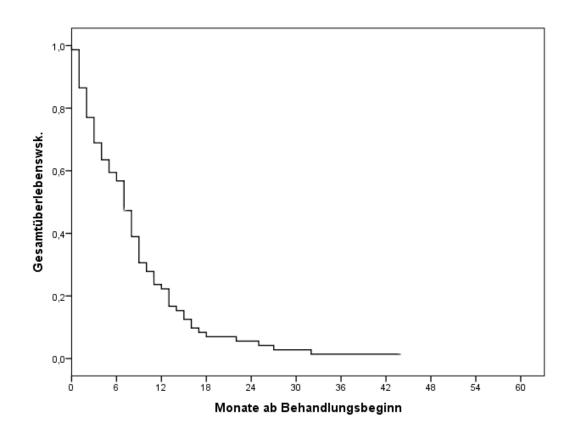
Abbildung 9: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach primärer Therapie

Tabelle 4-24: Überlebenswahrscheinlichkeiten nach primärer Therapie

	Dacarbazin	Temozolomid
Medianes Gesamtüberleben	11 Monate (IQR = [5; 19])	9 Monate (IQR = [5; 17])
1-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	48,7% [41,8; 55,6]	37,2% [28,4; 46,0]
2-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	20,9% [15,2; 26,6]	14,2% [7,7; 20,7]
3-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	11,9% [7,2; 16,6]	6,2% [1,7; 10,7]
IQR: interquartal ranges; KI: Konfidenzinte	rvall	

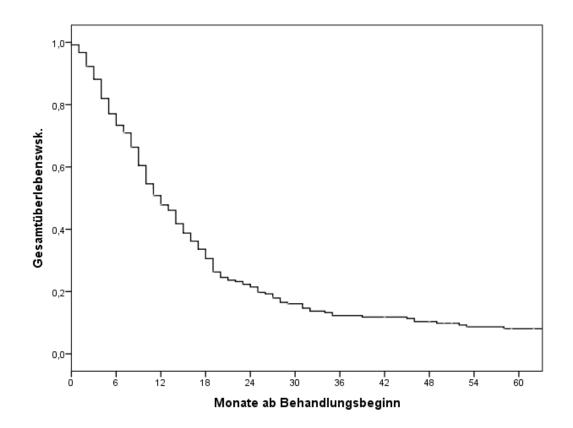
Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Hirnmetastasierung

Patienten mit Hirnmetastasierung (zu Behandlungsbeginn) wiesen insgesamt eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit auf als Patienten ohne Hirnmetastasierung. Die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei sieben Monaten und die IQR waren drei und 11 Monate. Im Vergleich dazu lag die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten ohne Hirnmetastasierung bei 12 Monaten und die IQR lagen bei sechs und 20 Monaten (Abbildung 10, Abbildung 11).



Medianes Gesamtüberleben: 7 Monate (IQR = [3; 11])
12-Monats-Überlebensrate [95% KI]: 23.6% [13,8; 23,4]
24-Monats-Überlebensrate [95% KI]: 5,6% [0,3; 10,9]
36-Monats-Überlebensrate [95% KI]: 1.4% [-; 4,1]
IQR: interquartal ranges; KI: Konfidenzintervall

Abbildung 10: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs mit Hirnmetastasen (N = 74)



Medianes Gesamtüberleben: 12 Monate (IQR = [6; 20]) 12-Monats-Überlebensrate [95% KI]: 50,8% [44,5; 57,1] 24-Monats-Überlebensrate [95% KI]: 22,3% [17,0; 27,6] 36-Monats-Überlebensrate [95% KI]: 12,3% [8,0; 16,6] IQR: interquartal ranges; KI: Konfidenzintervall

Abbildung 11: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs ohne Hirnmetastasen (N = 245)

Wenn die Überlebenswahrscheinlichkeiten unter der Behandlung mit Dacarbazin und Temozolomid getrennt für den Faktor 'Hirnmetastasen mit/ohne' betrachtet wurden, so zeigte sich, dass kein Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten mit Hirnmetastasierung und für Patienten ohne Hirnmetastasierung im Hinblick auf die Behandlung erkennbar war. Damit ist mittels dieser retrospektiven Studie bestätigt, dass beide Substanzen einen vergleichbaren Wirksamkeitseffekt haben (Abbildung 12, Abbildung 13).

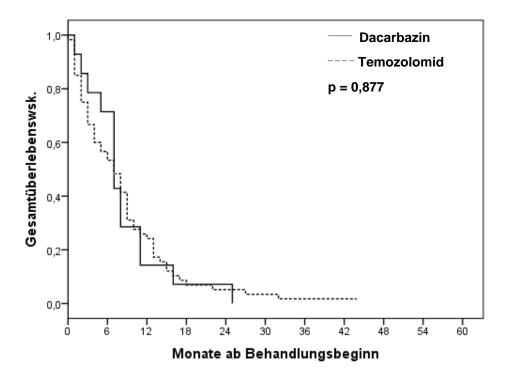


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs mit Hirnmetastasen (N = 74) nach primärer Therapie

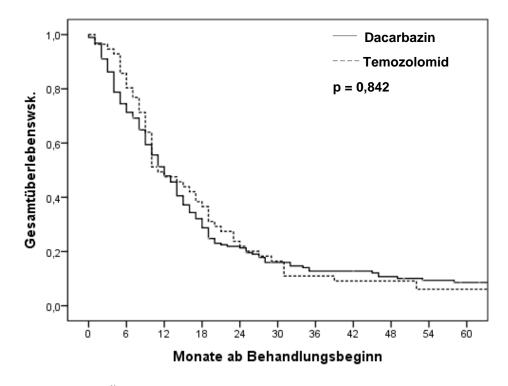


Abbildung 13: Überlebenswahrscheinlichkeit des Kollektivs ohne Hirnmetastasen (N=245) nach primärer Therapie

Tabelle 4-25: Überlebenswahrscheinlichkeiten der Kollektive mit und ohne Hirnmetastasen nach primärer Therapie

	Dacarbazin	Temozolomid			
Kollektiv mit Hirnmetastasen (N = 74) nach primärer Therapie					
Medianes Gesamtüberleben [IQR]	7 Monate (IQR = [5; 11])	7 Monate (IQR = [2; 12])			
1-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	14,3% [-; 32,7]	25,9% [14,7; 37,1]			
2-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	-	5,2% [-; 10,9]			
3-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	-	1,7% [-; 5,0]			
Kollektiv ohne Hirnmetastasen (N =	245) nach primärer Therapie				
Medianes Gesamtüberleben [IQR]	12 Monate (IQR = [5; 19])	11 Monate (IQR = [8; 23])			
1-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	51,2% [44,1; 58,3]	49,4% [36,3; 62,5]			
2-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	21,9% [15,8; 28,0]	23,8% [12,7; 34,9]			
3-Jahres-Überlebens- wahrscheinlichkeit [95% KI]	12,8% [7,7; 17,9]	11,0% [2,8; 19,2]			
IQR: interquartal ranges; KI: Konfidenzintervall					

c. Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit des BRAF Mutationsstatus

Von den 245 Patienten ohne Hirnmetastasen konnte bei insgesamt 215 Patienten der BRAF Mutationsstatus erhoben werden. Insgesamt hatten 89 Patienten eine BRAF-V600 Mutation. 126 Patienten wiesen keine BRAF-V600 Mutation (Wildtyp) auf. Beide Gruppen zeigten eine mediane Überlebenswahrscheinlichkeit von 10 Monaten und der Log-Rank Test mit p=0,966 bestätigt, dass der BRAF Mutationsstatus mit keinen Unterschieden im Überleben verbunden ist (Abbildung 14).

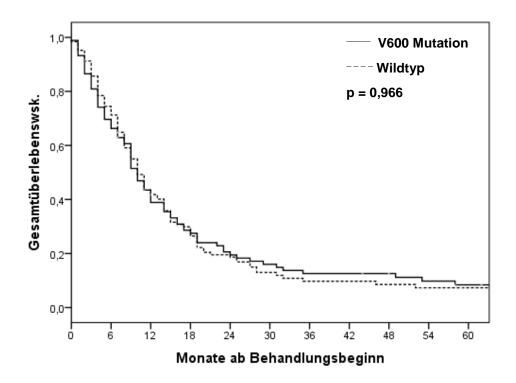


Abbildung 14: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs (N = 215) nach BRAF Mutationsstatus

Tabelle 4-26: Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs nach BRAF Mutationsstatus

V600 positiv	Wildtyp
10 Monate (IQR = [4; 19])	10 Monate (IQR = [4; 19])
43,5% [33,1; 53,9]	43,5% [34,7; 52,3]
20,6% [12,2; 29,0]	19,5% [12,4; 26,6]
12,6% [5,7; 19,5]	9,7% [4,0; 15,4]
vall	
	10 Monate (IQR = [4; 19]) 43,5% [33,1; 53,9] 20,6% [12,2; 29,0]

d. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs beträgt zehn Monate (medianes Gesamtüberleben).

Der BRAF Mutationsstatus hat keinen Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Fernmetastasierung unter der Therapie mit Dacarbazin oder Temozolomid, unter der Voraussetzung, dass separat für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen analysiert wird.

4.3.1.3.1.1.3 Systematische Literaturrecherche

4.3.1.3.1 Methodisches Vorgehen

Über einen Suchalgorhithmus wurde geprüft, ob publizierte Daten zu Dacarbazin in einer der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation mit Informationen zum Gesamtüberleben vorliegen. Als medizinisch-äquivalent werden in Analogie zur Studie NO25026 (BRIM3) Patienten in der Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen in der Recherche verwendet. Mögliche Confounder wurden hierbei berücksichtigt.

Die Suchstrategie (Suchwörter und medizinische Selektionskriterien) soll sicherstellen, dass mit der Suche ausschließlich Publikationen eingeschlossen werden, deren Population mit den Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch vergleichbar sind.

Hinsichtlich der Endpunkte galt folgende Überlegung: Für die Analyse der publizierten Studien (historische Analyse) wurde "Gesamtüberleben" als belastbarste Primärvariable ausgewählt. Endpunkte, die Spielraum für unterschiedliche Erfassung in den unterschiedlichen Studien/Registern usw. lassen, sind für den historischen Vergleich wegen methodischer Unsicherheiten nicht geeignet. Der Endpunkt "Gesamtüberleben" ist - wenn überhaupt - lediglich zu einem geringen Grad von leichten Unterschieden in der Studiendurchführung beeinflusst und deshalb am besten für einen Vergleich über verschiedene Studien hinweg geeignet. Er weist damit auch ein sehr geringes Verzerrungspotential auf. Allerdings fokussierte die Darstellung in früheren Studien v.a. auf progressionsfreies Überleben oder Tumorprogression und nicht auf den Endpunkt "Gesamtüberleben". Wurde das Gesamtüberleben in den Studien erhoben, dann üblicherweise als Zeit von Randomisierung bis Tod oder Studienende (im letzteren Fall sind die Patienten ab dem Zeitpunkt Studienende zensiert).

Um randomisierte klinische Studien mit Patienten in der Erstlinienbehandlung mit fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen unter Dacarbazinbehandlung zu identifizieren, wurden folgende Suchwörter in der systematischen Literaturrecherche abgefragt:

Stand: 02.09.2013

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

Tabelle 4-27: Suchwörter für die systematische Literaturrecherche

Suchwörter							
Stichwort	melanoma	Random* phase 3 phase III	retrospective	chemotherapy	Metastatic Disseminated Stage IV Stage 4	Dacarbazine DTIC	Temozolomide TMZ Temodal
Ober-/ Unterbegriffe				systemic therapy	palliative, advanced	standard therapy	standard therapy
Publication Type		Clinical Trial	Evaluation Studies				
Mesh Term	melanoma		Retrospective Studies	Melanoma/ drug therapy		Dacarbazine	

Vemurafenib (Zelboraf®)

Seite 96 von 313

Die exakte Vorgehensweise bei der Literaturrecherche inklusive PICO-Schema und Suchstrategie ist ausführlich im technischen Dokument hinterlegt (51).

4.3.1.3.1.1.3.2 Selektionskriterien

a. Medizinische Selektionskriterien

Tabelle 4-28: Selektionskriterien und Trefferzahlen der Literaturrecherche

Auswahl der Literatu	ır	
Gesamttreffer		389
Einschlusskriterien	 Randomisierte Studien mit chemonaiven metastasiert Melanompatienten, die mindestens einen Arm Monor Dacarbazin oder Temozolomid enthalten 	
Ausschlusskriterien	 Retrospektive Studien Nach BRAF Mutationsstatus selektierte Patienten Studien zur Zweitlinientherapie Kombinationstherapien mit Dacarbazin oder Temozo Kollektive mit gemischten Tumorentitäten Reviews 	olomid
Anzahl nach Abstracts	creening, vorgesehen für Bewertung	45
Anzahl der ausgeschlo	ssenen Studien nach Sichtung der Volltexte	15
Anzahl ausgewählter	Volltexte	30

Bei der Bewertung der Daten aus Studien ist zu berücksichtigen, dass in fast allen Studien seit dem Jahre 2008 Patienten mit Hirnmetastasen ausgeschlossen wurden.

Studien, die einen großen Anteil (>20%) an Patienten mit Hirnmetastasen beinhalteten, wurden ausgeschlossen. Auch Studien vor dem Jahr 2008 mit fehlender Information über das Vorhandensein von Hirnmetastasen wurden sicherheitshalber ausgeschlossen (ausgeschlossene Studien der Recherche inkl. Ausschlussgrund sind im Gutachten (51) aufgeführt).

b. Statistische Selektionskriterien

Tabelle 4-29 zeigt die durch die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen.

Tabelle 4-29: Übersicht über die 30 RCTs der Literaturrecherche (51), die entweder Dacarbazin oder Temozolomid in einem der randomisierten Behandlungsarmen enthalten sowie die Vergleichstherapien

Autor und Publikationsjahr	1. Behandlungsarm	2. Behandlungsarm	3. Behandlungsarm	4. Behandlungsarm
Ribas 2013	DTIC/TMZ	Tremelimumab		
Daponte 2013	DTIC	FM+DTIC	FM+IFN+DTIC	IFN+DTIC
Kirkwood 2012	TMZ	Selumetinib		
ODay 2011	DTIC	Intetumumab		
Roberts 2011	DTIC	Ipilimumab+DTIC		
Bedikian 2011	DTIC	Docosahexaenoic acid+paclitaxel		
Patel DTIC 2011	DTIC	TMZ		
Kefford 2010	DTIC	Bosentan		
Weber 2009	DTIC	PF-3512676 10 mg	PF-3512676 40 mg	DTIC+ PF-3512676 40 mg
McDermott 2008	DTIC	Sorafinib+DTIC		
Ranson 2007	TMZ	TMZ+Lomeguatrib		
Middleton 2007	DTIC	HDC+IL-2+IFN		
Schadendorf 2006	DTIC	Dentritic cells		
Bedikian 2006	DTIC	Oblimersen +DTIC		
Kaufmann 2005	TMZ	TMZ+IFN		
Bafaloukos 2005	TMZ	TMZ+Cisplatin		
Avril 2004	DTIC	Fotemustine		
Danson 2003	TMZ	TMZ+IFN	TMZ+Thalidomide	
Young 2001	DTIC	DTIC+IFN		
Chiarion 2001	DTIC	DTIC+Carmustine	Cisplatin+Tamoxifen	
Middleton 2000	DTIC	TMZ		
Chapman 1999	DTIC	DTIC+Carmustine	Cisplatin+Tamoxifen	
Falkson 1998	DTIC	DTIC+IFN	DTIC+Tamoxifen	DTIC+IFN +Tamoxifen
Bajetta 1994	DTIC	DTIC+IFN		
Thompson 1993	DTIC	DTIC+IFN		
Falkson 1991	DTIC	DTIC+IFN		
Ringborn 1989	DTIC	DTIC+Vindesine		
Luikart 1984	DTIC	DTIC+Vinblastine+		
Chauvergne1982	DTIC	DTIC+Detorubucin		
Moon 1975	DTIC	BCNU+Vincristine		

DTIC: Dacarbazin; TMZ: Temozolomid; FM: Fotemustin; IFN: Interferon; HDC: Histamin-Dihydrochlorid; IL-2: Interleukin-2; BCNU: Bis-Chlorethyl-NitrosoUrea

Nach Anwendung der statistischen Selektionskriterien wurden sechs Studien ausgeschlossen (s. Röhmel, 2013 (53)).

Für alle Analysen:

- Ungenügende Information zu Gesamtüberleben: drei Publikationen (Thompson 1993, Ringborn 1989, Moon 1975)
- Nichtlineare Zeitachse: eine Publikation (Middleton 2000)

Für die Analysen der 1-Jahres-Überlebensraten

Keine Information zu den 1-Jahres-Überlebensraten, deshalb bei der Analyse der Überlebensraten ausgeschlossen: zwei Publikationen (Ranson 2007; Luikart 1984).

4.3.1.3.1.1.4 Ableitung von Effektmaßen

4.3.1.3.1.1.4.1 Notwendigkeit der Ableitung von Effektmaßen

Die Darstellung der Punktschätzer und der zugehörigen KI für das mediane Gesamtüberleben und der 1-Jahres-Überlebensrate ist für frühere Publikationen eher die Ausnahme als die Regel. Durch diese Darstellung (Punktschätzer und KI) ergibt sich eine verlässlichere Darstellung des Gesamtüberlebens. Für metaanalytische Verfahren sind diese Informationen zu Effektschätzer und dessen Präzision eine unabdingbare Notwendigkeit.

Demgegenüber werden in früheren Publikationen regelmäßig ,Kaplan-Meier'-Überlebenskurven dargestellt. Diese Kaplan-Meier Kurven liefern einen unverzerrten Schätzer für das Gesamtüberleben für den Verlauf der Studie und sind effizient, da sie keine Darstellung großer Tabellen nötig machen und weil sie bei ordnungsgemäßer Darstellung auch Informationen über die Zensierung und die Studienabbrecher liefern.

Um diese Information zu nutzen, mussten Verfahren entwickelt werden, die es erlauben, aus diesen Grafiken retrospektiv jene Information zu extrahieren, die für eine metaanalytische Weiterverarbeitung benötigt werden.

Es wurden sowohl für das mediane Überleben als auch für die Überlebensraten Methoden zur Ableitung der Effektmaße und der zugehörigen KI bestimmt (53). Im Folgenden wird jedoch nur die Methodik zur Bestimmung der Überlebensraten dargestellt werden.

4.3.1.3.1.1.4.2 Überlebensraten und Konfidenzintervalle

Ein unverzerrter approximativer Schätzer für den Standardfehler (SE) für S(t) ergibt sich aus der Formel von Peto (in Parmar & Machin 1995, p38) als

$$SE_{Peto}[S(t)] = \left[\frac{S(t)(1-S(t))}{R_t}\right]^{1/2}$$

wobei R_t gleich der Anzahl N der ursprünglich eingeschlossenen Patienten minus der Anzahl C_t der effektiv zensierten Patienten bis zum Zeitpunkt t: R_t =N- C_t ist. Ein approximatives KI für S(t) ergibt sich dann durch die Ersetzung von S(t) durch das empirische $\hat{S}(t)$. Ein zweiseitiges 95% KI ergibt sich dann zu

$$\hat{S}(t) \pm 1.96 \left[\frac{\hat{S}(t)(1-\hat{S}(t))}{R_t} \right]^{1/2}$$

Aus Publikationen, die eine Abbildung der empirischen Überlebensverteilung mittels Kaplan-

Meier Methode darstellen, kann $\ddot{S}(t)$ für die interessierenden Zeitpunkte (z.B. sechs Monate, neun Monate, ein Jahr) ermittelt werden. Darüber hinaus kann die Zeit bis zum medianen Überleben (die oft zur Charakterisierung der Überlebensfunktion verwendet wird) aus den Abbildungen extrahiert werden.

Die grafische Darstellung ist meist die zuverlässigste Information, die aus "historischen" Publikationen gewonnen werden kann, bei denen "Gesamtüberleben" der primäre Endpunkt ist.

Während die empirische kumulative Überlebensfunktion aus den Abbildungen rekonstruiert werden kann, ist dies für die Anzahl der zensierten Fälle C_t , die in Peto's Formel benötigt wird, nicht der Fall. Zumeist ist die Anzahl N zu Studienbeginn dokumentiert, aber nicht die Prozentzahl C_t der effektiv zensierten Beobachtungen. Naheliegenderweise wird nicht der Schätzer sondern die Länge des KI durch das fehlende Wissen um C_t beeinflusst. Der Einfluss der administrativen Zensierung auf die Schätzgenauigkeit des medianen Überlebens und auf die 1-Jahres-Überlebensrate ist allerdings gering, wenn das beobachtete mediane Überleben 1 Jahr oder weniger ist und die Studien ein Follow-up von 2 Jahren oder mehr haben. In diesen Fällen beeinflusst die administrative Zensierung zum Studienende C_t für $t \le 1$ Jahr nicht. Effektive Zensierung, d.h. Patienten, die (sehr) früh aus der Studie aussteigen, ist ein unregelmäßiges Ereignis in den Kaplan-Meier Kurven jener Studien, die eine Zensierung mit abbilden. Der Einfluss der effektiven Zensierung auf die KI ist darüber hinaus auch noch durch den Einfluss von R in der Formel limitiert. So ergeben sich durch eine effektive Zensierungsrate von 20% (d.h. ohne Berücksichtigung der administrativen Zensierungsrate am Studienende) $R=0.80\cdot N$. Dies hat zur Konsequenz, dass die üblichen KI für eine

Überlebensrate $p = \hat{S}(t)$ mit der kompletten Fallzahl N im Nenner um den Faktor 1,118 = 1/0,81/2 verlängert werden. In Untersuchungen von Röhmel (2013) kann gezeigt werden, dass eine Zensierungsrate von 20% sicherstellt, dass die Schätzer für die Präzision nicht allzu optimistisch sind.

4.3.1.3.1.1.4.3 Generierung benötigter Informationen aus Publikationen

In allen Publikationen mit Darstellung der Kaplan-Meier Kurven wurden die Grafiken extrahiert, gescannt und digitalisiert. Je nach Qualität der Abbildung konnten diese Abbildungen mehr oder weniger exakt mechanisch digitalisiert werden und die numerischen Ergebnisse konnten zur Berechnung des medianen Überlebens und der 1-Jahres-Überlebensrate sowie der zugehörigen KI verwendet werden.

4.3.1.3.1.1.5 Grafischer und numerischer Ansatz für die historischen Vergleiche

4.3.1.3.1.1.5.1 Generelle Überlegungen

Der historische Vergleich besteht letztlich aus zwei historischen Vergleichen. Beide setzen die Vergleichbarkeit der Populationen voraus. Der erste historische Vergleich setzt den Dacarbazineffekt für das Gesamtüberleben aus der Studie NO25026 (BRIM3) mit den älteren Dacarbazinstudien in Relation. Ein zweiter, darauf aufbauender Vergleich kontrastiert den Vemurafenibeffekt aus der Studie NO25026 (BRIM3) gegen die gepoolten publizierten Dacarbazineffekte. Für beide historischen Vergleiche wurde ein numerischer und ein grafischer Ansatz gewählt.

4.3.1.3.1.1.5.2 Berechnung der 1-Jahres-Überlebensraten aus historischen Daten

Da für die 1-Jahres-Überlebensraten zumeist kein KI berichtet wurde, wurden die KI für die folgende Darstellung durchgängig neu berechnet. In Tabelle 4-30 sind die Ergebnisse kontrastiert. Die Unterschiede zwischen Neuberechnung und publizierten Werten (soweit vorhanden) sind sehr gering.

Um den Eindruck einer Scheingenauigkeit zu vermeiden, wurden die KI vergrößert, in dem eine Rate von 20% effektiver Zensierung angenommen wurde. Dies entspricht einer Verlängerung des KI um 11,8%.

Tabelle 4-30: Berichtete und neu berechnete 1-Jahres-Überlebensraten sowie zweiseitige 95% KIs. Da für die 1-Jahres-Überlebensraten zumeist keine KI berichtet wurden, werden nur die Neuberechnungen dargestellt.

Autor und Publikationsjahr	Berechnete 1- Jahres- Überlebensraten	Berichtete 1- Jahres- Überlebensraten	berechnetes unteres 95% KI	berechnetes oberes 95% KI
Ribas 2013	0,45		0,384	0,506
Daponte 2013	0,38	0,40	0,253	0,505
Kirkwood 2012	0,49		0,378	0,601
ODay 2011	0,33	0,34	0,146	0,510
Roberts 2011	0,36		0,295	0,428
Bedikian 2011	0,31	0,32	0,236	0,380
Patel DTIC 2011	0,38	0,38	0,329	0,432
Patel TMZ 2011	0,34	0,35	0,286	0,386
Kefford 2010	0,41		0,235	0,575
Weber 2009	0,45	0,46	0,278	0,628
McDermott 2008	0,39	0,42	0,238	0,540
Middleton2007	0,35	0,35	0,254	0,443
Schadendorf 2006	0,50	0,50	0,352	0,648
Bedikian 2006	0,30	0,30	0,249	0,351
Kaufmann 2005	0,39	0,39	0,299	0,481
Bafaloukos 2005	0,47	0,48	0,332	0,610
Avril 2004	0,21	0,23	0,127	0,293
Danson 2003	0,17		0,063	0,278
Young 2001	0,22	0,23	0,054	0,379
Chiarion 2001	0,31		0,073	0,536
Chapman 1999	0,29		0,200	0,381
Falkson 1998	0,43	0,43	0,300	0,561
Bajetta 1994	0,50		0,374	0,616
Falkson 1991	0,24	0,24	0,068	0,402
Chauvergne 1982	0,11	0,14	0,000	0,251

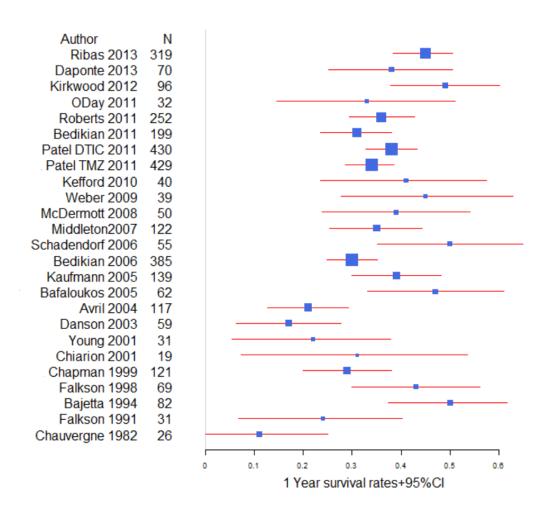


Abbildung 15: Forest plot der 1-Jahres-Überlebensraten mit zweiseitigem 95% KI. Nachberechnung aus Überlebenskurven und Verlängerung des KI um 11,8% unter Annahme einer effektiven Zensierungsrate von 20%

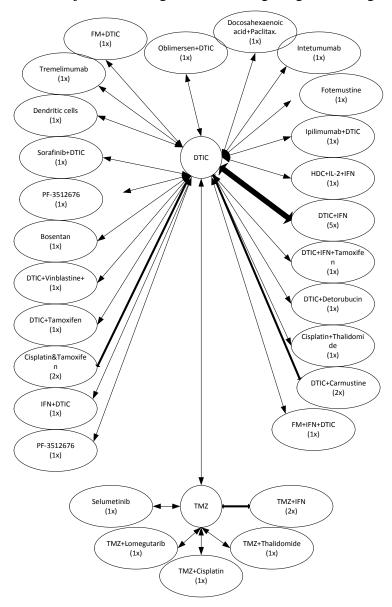
Der mit metaanalytischen Methoden ermittelte gepoolte Schätzer der 1-Jahres-Überlebensrate beträgt 34,8%. Die Heterogenität der Studien war erheblich (I²=0,69). Eine deshalb durchgeführte random effects Meta-Analyse (nach DerSimonian & Laird 1986 (54)), ergab allerdings lediglich eine minimal veränderte 1-Jahres-Überlebensrate (34,9%). Eine Heterogenität von I²=0,69 scheint erheblich, es sollte allerdings in Betracht gezogen werden, dass in dieser deskriptiven Meta-Analyse keine Adjustierung (bezogen auf die Differenzen zu einer gemeinsamen Referenz) möglich war und deshalb die Studiencharakteristiken voll zur Heterogenität beitrugen. Wurde der Zeitraum der in Betracht gezogenen Studien auf 2008 und neuer eingeschränkt, sank die Heterogenität erheblich (I²=0,38).

Zusätzliche separate random effects Meta-Analysen wurden für Studien vor und nach 2008 (inkl. 2008) durchgeführt und ergaben 1-Jahres-Überlebensraten von 31,9% und 38,0%. In der Studie NO25026 (BRIM3) lag die 1-Jahres-Überlebensrate für Dacarbazin bei 45,8%

(95% KI: 40,1%; 51,5%); dies entspricht dem oberen Bereich der Dacarbazinwerte in Tabelle 4-30 und Abbildung 15.

4.3.1.3.1.1.5.3 Vergleichstherapien und adjustierte Vergleiche

Die große Anzahl von Vergleichstherapien für Dacarbazin und Temozolomid in dem Netzwerk ermöglichte keine Selektion einer einzelnen, spezifischen Vergleichstherapie, für die ein adjustierter Vergleich vernünftige Ergebnisse ergeben hätte (Abbildung 16).



DTIC: Dacarbazin; TMZ: Temozolomid; FM: Fotemustin; IFN: Interferon; HDC: Histamin-Dihydrochlorid; IL 2: Interleukin-2

Abbildung 16: Grafische Darstellung des Dacarbazin/Temozolomid-Netzwerks der eingeschlossenen Studien

Tatsächlich finden sich nur sehr wenige Vergleichstherapien mehr als einmal im Netzwerk (Dacarbazin & Interferon, Cisplatin & Tamoxifen, Temozolomid & Interferon, Dacarbazin & Carmustine). Bezogen auf die 24 Vergleichstherapien ergibt sich ein beinahe sternförmiges Netzwerk. Basierend auf den Nachteilen eines solchen Netzwerks wurde die Darstellung von absoluten Überlebenszeiten gegenüber adjustierten Unterschieden zu einer einzelnen Vergleichstherapie vorgezogen.

4.3.1.3.1.1.5.4 Numerische Darstellung der 1-Jahres-Überlebensraten

Im Prinzip ist ein summarischer Schätzer für die 1-Jahres-Überlebensrate über alle Studien hinweg möglich. Aufgrund des offensichtlichen Zeittrends (53) sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und die individuellen Studienergebnisse berücksichtigt werden.

Um den Zeittrend zu berücksichtigen, wurden die Studien in zwei Kategorien analysiert. Diese Kategorien werden durch eine chronologisch definierte Grenze unterschieden. Diese Grenze wurde auf 2008 gesetzt, so dass Studien vor 2008 in die 'frühe Studien-Kategorie' und Studien von 2008 und später in die 'aktuelle Studien-Kategorie' fielen. Die Unterscheidung der Kategorien wurde deshalb bei dem Jahr 2008 gewählt, da in fast allen Studien seit dem Jahr 2008 Patienten mit Hirnmetastasen ausgeschlossen wurden (51). Folglich beinhalteten die in der hier dargestellten Literaturrecherche identifizierten Studien der 'aktuellen Studien-Kategorie' keine Patienten mit Hirnmetastasen. Für den historischen Vergleich ergibt sich basierend auf der 'aktuellen Studien-Kategorie' ein konservativerer Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin.

Tabelle 4-31: Schätzer und 95% Konfidenzintervall für 1-Jahres-Überlebensraten

Treatment	Zeitspanne	geschätzte 1-Jahres- Überlebensraten (%)	95% KI
Vemurafenib in NO25026 (BRIM3)		55,7	[50,3; 60,1]
Dacarbazin in NO25026 (BRIM3)		45,8	[40,1; 51,5]
Dacarbazin gepoolte	Nach 2008 (ohne Hirnmetastasen)	38,0	[34,6; 41,5]
Schätzer	Vor 2008 (mit Hirnmetastasen)	31,9	[26,2; 37,7]
KI: Konfidenzintervall			

4.3.1.3.1.1.6 Fazit

Insgesamt verringert sich auch bei konservativer Betrachtung die 1-Jahres-Überlebensrate von Dacarbazin in der Studie NO25026 (BRIM3) zu den gepoolten 1-Jahres-Überlebensraten der aktuellen Dacarbazinstudien von 45,8 auf 38,0%. Damit ist die Eingangsfrage, ob in der Studie NO25026 (BRIM3) ein überdurchschnittlich günstiger Dacarbazin-Wirksamkeitseffekt beobachtet wurde, zu bejahen.

Es ist zu vermuten, dass Designeffekte und dem Progress nachfolgende Therapien diesen Effekt mit verursacht haben.

In der Konsequenz ergibt sich im historischen Vergleich eine Differenz von 17,7% in der 1-Jahres-Überlebensrate zwischen Vemurafenib und Dacarbazin. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate gleich.

Zusammenfassung Endpunkt "Gesamtüberleben"

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

Aufgrund des erlaubten frühen Cross-overs kann weder der wahre Behandlungseffekt von Vemurafenib noch der von Dacarbazin in der Studie NO25026 (BRIM3) abgebildet werden. In der Studie NO25026 (BRIM3) wurde eine unerwartet hohe Verbesserung des Gesamtüberlebens der Dacarbazinpatienten beobachtet. Um dennoch eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer nachweisen zu können, wurde der Empfehlung des G-BA gefolgt (45) und ein historischer Vergleich durchgeführt. Betrachtet man im Rahmen des historischen Vergleichs gepoolte 1-Jahres-Überlebensraten einer der Studie NO25026 (BRIM3) äquivalenten Patientenpopulation unter Dacarbazinbehandlung, ergibt sich (auch bei konservativer Betrachtung) eine 1-Jahres-Überlebensrate von 38,0%. Diese steht der 1-Jahres-Überlebensrate von 45,8% der Dacarbazinpatienten der Studie NO25026 (BRIM3) gegenüber. Es kann ausgeschlossen werden, dass dieser Effekt durch einen Selektion BRAF Mutation-positiver Patienten hervorgerufen wird. Folglich ist davon auszugehen, dass in der Studie NO25026 (BRIM3) ein überdurchschnittlich günstiger Behandlungseffekt von Dacarbazin abgebildet wird.

Setzt man nun diese historischen 1-Jahres-Überlebensraten von Dacarbazin mit den 1-Jahres-Überlebensraten der Vemurafenibpatienten aus der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation, ergibt sich aus dem historischen Vergleich bezogen auf die 1-Jahres-Überlebensrate ein Wirksamkeitsunterschied von Vemurafenib zu Dacarbazin von 17,7%. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate gleich.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 17: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben"

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das "Progressionsfreie Überleben", definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Für verstorbene Patienten, die bisher keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde das Datum des Todes als Ereignis gewertet. Der Endpunkt wurde analysiert als Hazard Ratio und als medianes Überleben.
	Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse noch am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung. Das progressionsfreie Überleben der Patienten, welche keine Tumorbeurteilung nach Behandlungsbeginn aufwiesen und nicht verstorben waren, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "progressionsfreies Überleben" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die ITT-Population zum ersten Datenschnitt (30. Dezember 2010) wurde für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" auf die Patienten beschränkt, die mindestens neun Wochen vor diesem Datenschnitt randomisiert worden waren, um eine für diesen Endpunkt hinreichende Beobachtungsdauer zum ersten Datenschnitt zu erzielen. Die ITT-Population für die Auswertung des progressionsfreien Überlebens weist für den ersten Datenschnitt (30. Dezember 2010) in beiden Behandlungsarmen eine Abweichung von >10% zur Anzahl der randomisierten Patienten auf:

randomisiert in den Vemurafenibarm: 337 Vemurafenibpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens: 275 Abweichung: 18,4%

randomisiert in den Dacarbazinarm: 338
 Dacarbazinpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens: 274
 Abweichung: 18,9%

Diese Abweichung ist für den vierten Datenschnitt (01. Februar 2012) nicht zu beobachten. Die Abweichung der ITT-Population zur Anzahl der randomisierten Patienten im ersten Datenschnitt (30. Dezember 2010) kann dadurch begründet werden, dass die Voraussetzungen für die Auswertung des progressionsfreien Überlebens (zweite Tumorbeurteilung) nicht für alle Patienten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts zur vorzeitigen Beendigung der Studie (aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit) gegeben waren da nur Patienten, die mindestens neun Wochen vor dem Enddatum der Studie randomisiert wurden, für die Analyse des Endpunktes herangezogen werden konnten. Daher wird die Umsetzung des ITT-Prinzips trotz der Abweichungen als adäquat beurteilt.

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

Da es sich bei der Studie NO25026 (BRIM3) um eine offene Studie handelt und kein verblindetes Verfahren für die Endpunkterheber (z.B. adjudication board) durchgeführt wurde (Hintergrund ist, dass das "Progressionsfreie Überleben" ursprünglich ein sekundärer Endpunkt der Studie war), ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" als "hoch" einzuschätzen.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Studie NO25026 (BRIM3)			
Datenschnitt 30. Dezember 2010	Vemurafenib (N = 275)	Dacarbazin (N = 274)	
Anzahl der Ereignisse	104	182	
Hazard Ratio	0,	26	
95% KI	[0,20; 0,33]		
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0001		
Kaplan-Meier Schätzer des Median (Monate)	5,32	1,61	
95% KI	[4,86; 6,57]	[1,58; 1,74]	
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0	0001	
D : 1 ': 6" 1' 4			

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.

In die Analysepopulation für das progressionsfreie Überleben waren alle Patienten eingeschlossen, die bis zum 27. Oktober 2010 randomisiert wurden.

KI: Konfidenzintervall

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib $(N = 337)$	Dacarbazin (N = 338)
Anzahl der Ereignisse	277	281
Hazard Ratio	0,4	41
95% KI	[0,35;	0,49]
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0	0001
Kaplan-Meier Schätzer des Median (Monate)	6,87	1,64
95% KI	[6,14; 6,97]	[1,58; 2,07]
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0001	
Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Anzahl der Ereignisse	277	273
Hazard Ratio	0,3	38
95% KI	[0,32; 0,46]	
p-Wert (Log-Rank Test, zweiseitig)	<0,0	0001
Kaplan-Meier Schätzer des Median (Monate)	6,87	1,64
95% KI	[6,14; 6,97]	[1,58; 2,07]
p-Wert (Log-Rank Test)	<0,0	0001

Ko-primärer Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit war der Endpunkt "Progressionsfreies Überleben", analysiert als Hazard Ratio und als medianes Überleben. Die Studienpopulation für den primären Endpunkt bestand aus allen Patienten, welche entweder in den Vemurafeniboder den Dacarbazinarm randomisiert wurden. Der erste Datenschnitt (30. Dezember 2010) bildet die finale Analyse des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" ab. Da zum Zeitpunkt des vierten Datenschnitts (01. Februar 2012) eine erneute Analyse des progressionsfreien Überlebens im Rahmen eines EMA-post approval commitments (15) durchgeführt wurde, sind diese Daten hier ebenfalls informativ dargestellt.

Die Population für die Analyse des progressionsfreien Überlebens zum ersten Datenschnitt (30. Dezember 2010) bestand aus allen ITT-Patienten, die bis zum 27. Oktober 2010 randomisiert wurden (mindestens neun Wochen vor dem klinischen Enddatum der Studie: 30. Dezember 2010). Das 9-Wochen Intervall wurde gewählt, um sicherzustellen, dass die Patienten ihre erste geplante Tumorbeurteilung per Computertomographie nach Behandlungsbeginn erhalten konnten (gemäß Studienprotokoll nach sechs Wochen, +/- sieben Tage). 549 ITT-Patienten (275 Patienten im Vemurafenib- und 274 im Dacarbazinarm)

wurden mindestens neun Wochen vor dem Enddatum der Studie randomisiert und waren daher für die Analyse des progressionsfreien Überlebens geeignet.

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

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

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

In Ergänzung zur finalen Analyse wurde im Rahmen eines post-approval commitments der europäischen Zulassungsbehörde eine post-finale Auswertung unter Einbeziehung aller ITT-Patienten zum Datenschnitt vom 01. Februar 2012 durchgeführt:

• Datenschnitt vom 01. Februar 2012 ohne Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over):

In der Population der 675 ITT-Patienten wurden insgesamt 558 Krankheitsprogressionen und Todesfälle ermittelt: 277 im Vemurafenib- und 281 im Dacarbazinarm.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für den Vemurafenibarm (p<0,0001, Log-Rank Test). Das Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Mortalität im Vemurafenibarm verglichen mit dem Dacarbazinarm war 0,41 (95% KI: 0,35; 0,49). Das entspricht einer 59% igen Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes für den Vemurafenibarm.

Die Kaplan-Meier Schätzer für das mediane progressionsfreie Überleben waren 6,87 Monate (95% KI: 6,14; 6,97) für Patienten im Vemurafenibarm und 1,64 Monate (95% KI: 1,58; 2,07) für Patienten im Dacarbazinarm.

• Datenschnitt vom 01. Februar 2012 mit Zensierung der Patienten, die in den Vemurafenibarm gewechselt sind (Cross-over):

In der Population der 675 ITT-Patienten wurden insgesamt 550 Krankheitsprogressionen und Todesfälle ermittelt: 277 im Vemurafenib- und 273 im Dacarbazinarm.

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens für den Vemurafenibarm (p<0,0001, Log-Rank Test). Das Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Mortalität im Vemurafenibarm verglichen mit dem Dacarbazinarm war 0,38 (95% KI: 0,32; 0,46). Das entspricht einer 62% igen Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression oder des Todes für den Vemurafenibarm.

Die Kaplan-Meier Schätzer für das mediane progressionsfreie Überleben waren 6,87 Monate (95% KI: 6,14; 6,97) für Patienten im Vemurafenibarm und 1,64 Monate (95% KI: 1,58; 2,07) für Patienten im Dacarbazinarm.

Für die Datenschnitte vom 31. März 2011, 03. Oktober 2011 und 20. Dezember 2012 liegen keine Daten zum progressionsfreien Überleben vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 18: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Tumoransprechen ("beste Gesamtansprechrate", "Ansprechdauer", "Zeit bis zum Ansprechen") – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunktes "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate", "Ansprechdauer" und "Zeit bis zum Ansprechen")

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Tumoransprechen, repräsentiert durch: - Beste Gesamtansprechrate (best overall response rate, BORR) - Ansprechdauer (duration of response) - Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
	Beste Gesamtansprechrate
	Die beste Gesamtansprechrate war definiert als vollständiges (complete response, CR) ode teilweises Tumoransprechen (partial response, PR), welches per RECIST Version 1.1 (fü weitere Details zu RECIST Version 1.1, (55)) bestätigt wurde. Das beste Gesamtanspreche (best overall response) wurde auf der Basis des bestätigten Tumoransprechens bei der letzter Tumorbeurteilung festgelegt. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen wurden als Non-Responder gewertet. Dies schließt Patienten ein, die nie die Studienmedikation Vemurafenib erhalten haben sowie behandelte Patienten, bei denen nach Behandlungsbegint keine Tumorbeurteilung erfolgte.
	<u>Ansprechdauer</u>
	Die Ansprechdauer wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für best Gesamtansprechrate erfüllten. Die Ansprechdauer war definiert als Zeitpunkt des frühester qualifizierten Ansprechens bis zur Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von de Todesursache.
	Bei Patienten, die nach dem qualifizierten Ansprechen am Leben und ohne Progression waren wurde die Ansprechdauer auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Daten Cut off der Studie zensiert.
	Zeit bis zum Ansprechen
	Die Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für best Gesamtansprechrate erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von de Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen.

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate", "Ansprechdauer" und "Zeit bis zum Ansprechen") in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	unklar	nein	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt "Tumoransprechen" repräsentiert durch die "beste Gesamtansprechrate", die "Ansprechdauer" und die "Zeit bis zum Ansprechen" kann aufgrund des offenen Studiendesigns potenziell verzerrt sein.

Für das Tumoransprechen wurde eine eigene ITT-Definition gewählt. Die ITT-Population zum ersten Datenschnitt (30. Dezember 2010) wurde für den Endpunkt "beste Gesamtansprechrate" auf die Patienten beschränkt, die mindestens 14 Wochen vor diesem Datenschnitt randomisiert worden waren, um eine für diesen Endpunkt hinreichende Beobachtungsdauer zum ersten Datenschnitt zu erzielen. Sie weicht damit für jeden Behandlungsarm um >10% von der Anzahl der insgesamt randomisierten Patienten ab.

Des Weiteren bestand eine Imbalance zwischen den Studienarmen hinsichtlich der fehlenden Daten (missings, no response assessment). Da diese Imbalance zugunsten von Vemurafenib ausfällt, besteht die Möglichkeit, dass es sich um einen verzerrenden Faktor bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips handeln könnte.

Ein Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung und sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegt nicht vor.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und der Imbalance, die sich auf die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ausgewirkt haben könnte, ist das Verzerrungspotenzial in der Studie NO25026 (BRIM3) für das Tumoransprechen, repräsentiert durch die "beste Gesamtansprechrate", die "Ansprechdauer" und die "Zeit bis zum Ansprechen", als "hoch" zu beurteilen.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Beste Gesamtansprechrate Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition	der Analysepopulation	
Datenschnitt 30. Dezember 2010	Vemurafenib (N = 219)	Dacarbazin (N = 220)
Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung ^a	106 (48,4%)	12 (5,5%)
Patienten ohne Ansprechen auf die Behandlung	113 (51,6%)	208 (94,5%)
95% KI für die Ansprechrate ^b	[41,6%; 55,2%]	[2,8%; 9,3%]
Unterschied der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen	42,	9%
95% KI für den Unterschied der Ansprechraten ^c	[35,4%; 50,5%]	
p-Wert (Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur)	<0,0001	
Relatives Risiko	8,	87
95% KI des relativen Risikos	[5,03; 15,64]	
Vollständiges Ansprechen (complete response, CR) ^d	2 (0,9%)	0 (0,0%)
95% KI für CR	[0,1%; 3,3%]	[0,0%; 1,7%]
Teilweises Ansprechen (partial response, PR) ^d	104 (47,5%)	12 (5,5%)
95% KI für PR	[40,7%; 54,3%]	[2,8%; 9,3%]
Stabile Erkrankung (stable disease, SD) ^d	81 (37,0%)	53 (24,1%)
95% KI für SD	[30,6%; 43,8%]	[18,6%; 30,3%]
Progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) ^d	23 (10,5%)	103 (46,8%)
95% KI für PD	[6,8%; 15,3%]	[40,1%; 53,6%]
Fehlende Werte (keine Bewertung des Ansprechens)	9 (4,1%)	52 (23,6%)

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.

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

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

KI: Konfidenzintervall

Studie NO25026 (BRIM3)		
Beste Gesamtansprechrate Analysepopulation: gemäß unten genannter De	efinition der Analysepopulation	
Datenschnitt 30. Dezember 2010	Vemurafenib (N = 219)	Dacarbazin (N = 220)

a: Alle Patienten mit bestätigtem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen (CR oder PR).

Beste Gesamtansprechrate (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010)

Die beste Gesamtansprechrate war ein sekundärer Endpunkt in der Studie NO25026 (BRIM3). Die finale Analyse des Endpunktes erfolgte mit dem ersten Datenschnitt zum 30. Dezember 2010. Eine weitere postfinale Analyse des Endpunktes wurde zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 im Rahmen eines EMA post-approval commitments durchgeführt und ist im Rahmen dieses Nutzendossiers informativ abgebildet.

Zum Zeitpunkt der finalen Analyse wurden 439 Patienten mindestens 14 Wochen vor dem klinischen Enddatum der Studie (30. Dezember 2010) randomisiert (219 Patienten in der Vemurafenib- und 220 in der Dacarbazingruppe) und waren daher in der Analyse zur besten Gesamtansprechrate auswertbar.

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

Der Unterschied bezüglich des besten Gesamtansprechens betrug 42,9% (95% KI: 35,4%: 50,5%) zugunsten des Vemurafenibarms.

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

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

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

d: Definition gemäß RECIST Kriterien Version 1.1 (55)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Ansprechdauer") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Ansprechdauer Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation				
Datenschnitt 30. Dezember 2010 $\begin{array}{c} \text{Vemurafenib} \\ (N=219) \end{array} \begin{array}{c} \text{Dacarbazir} \\ (N=220) \end{array}$				
ausgewertete Patienten	106 (100%)	12 (100%)		
Patienten mit Ereignis	30 (28,3%)	2 (16,7%)		
Patienten ohne Ereignis	76 (71,7%)	10 (83,3%)		
Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median ^a	5,49	_b		
95% KI für Median ^c	[3,98; 5,72]	[4,60; -]		
25%- und 75%- Quartile	3,68; 6,60	4,60; -		
Wertebereich ^d	1,22 bis 7,62	1,18 bis 5,55		
p-Wert (Log-Rank Test)	0,30	619		

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.

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

- KI: Konfidenzintervall; -: nicht erreicht
- a: Kaplan-Meier Schätzer
- b: Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=12) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.
- c: 95% KI des Medians (berechnet nach Brookmeyer und Crowley)
- d: Schließt zensierte Beobachtungen ein

Ansprechdauer (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010)

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

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

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

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Zeit bis zum Ansprechen") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Studie NO25026 (BRIM3)				
Zeit bis zum Ansprechen Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation				
Datenschnitt 30. Dezember 2010	Vemurafenib (N = 219)	Dacarbazin (N = 220)		
Anzahl der Patienten mit Tumoransprechen	106	12		
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) Mittelwert	1,66	2,87		
Standardabweichung	0,70	1,32		
Median	1,45	2,72		
25%- und 75%- Quartile	1,4-1,6	1,8-3,2		
Minimum-Maximum	1,0-5,5	1,6-5,8		

Datenschnitt für die Auswertung war der 30. Dezember 2010.

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

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

Zeit bis zum Ansprechen (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010)

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

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

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

In Ergänzung zur finalen Analyse wurde im Rahmen eines post-approval commitments der europäischen Zulassungsbehörde eine post-finale Auswertung unter Einbeziehung aller ITT-Patienten zum Datenschnitt vom 01. Februar 2012 durchgeführt. Es ist aber nochmals darauf hinzuweisen, dass es sich bei dem ersten Datenschnitts (30. Dezember 2010) um die finale Analyse des Endpunkts handelt.

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

Studie NO25026 (BRIM3)		
Beste Gesamtansprechrate Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition	der Analysepopulation	
Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung ^a	192 (57,0%)	35 (10,4%)
Patienten ohne Ansprechen auf die Behandlung	145 (43,0%)	303 (89,6%)
95% KI für die Ansprechrate ^b	[51,5%; 62,3%]	[7,3%; 14,1%]
Unterschied der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen	46,	6%
95% KI für den Unterschied der Ansprechraten ^c	[40,3%;	53,0%]
p-Wert (Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur)	<0,0	0001
Relatives Risiko	5,	50
95% KI des Relativen Risikos	[3,97]	7,63]
Vollständiges Ansprechen (complete response, CR) ^d	19 (5,6%)	4 (1,2%)
95% KI für CR	[3,4%; 8,7%]	[0,3%;3,0%]
Teilweises Ansprechen (partial response, PR) ^d	173 (51,3%)	31 (9,2%)
95% KI für PR	[45,9%; 56,8%]	[6,3%; 12,8%]
Stabile Erkrankung (stable disease, SD) ^d	97 (28,8%)	75 (22,2%)
95% KI für SD	[24,0%; 33,9%]	[17,9%; 27,0%]
Progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) ^d	35 (10,4%)	163 (48,2%)
95% KI für PD	[7,3%; 14,1%]	[42,8%; 53,7%]
Fehlende Werte (keine Bewertung des Ansprechens)	13 (3,9%)	65 (19,2%)

Datenschnitt für die Auswertung war der 01. Februar 2012.

In die Analysepopulation für das Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrate) waren alle randomisierten Patienten eingeschlossen.

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

- KI: Konfidenzintervall
- a: Alle Patienten mit bestätigtem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen (CR oder PR).
- b: 95% KI für eine binomial-verteilte Variable in der Einstichproben-Situation gemäß der Pearson-Clopper Methode.
- c: 95% KI für den Unterschied von zwei Raten nach Hauck-Anderson.
- d: Definition gemäß RECIST Kriterien Version 1.1 (55)

Beste Gesamtansprechrate (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

192 von 337 Patienten im Vemurafenibarm und 35 von 338 Patienten im Dacarbazinarm zeigten ein bestätigtes Tumoransprechen. Die Ansprechrate im Vemurafenibarm betrug 57,0% (95% KI: 51,5%; 62,3%) und 10,4% (95% KI: 7,3%; 14,1%) im Dacarbazinarm (p<0,0001, Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur).

Der Unterschied bezüglich des besten Gesamtansprechens betrug 46,6% (95% KI: 40,3%; 53,0%) zugunsten des Vemurafenibarms.

19 der 337 Patienten im Vemurafenibarm und vier Patienten im Dacarbazinarm zeigten ein vollständiges Tumoransprechen. Für 13 Patienten im Vemurafenibarm und 65 Patienten im Dacarbazinarm lag keine Bewertung zum Tumoransprechen zum Zeitpunkt der Auswertung vor (ausgewertet als non-responder). Dies mag teilweise dadurch begründet sein, dass ein größerer Teil der Patienten im Dacarbazinarm keine Behandlung mit der zugewiesenen Therapieoption erhielt als im Vemurafenibarm (48 im Dacarbazinarm und zwei im Vemurafenibarm).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Ansprechdauer") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

Studie NO25026 (BRIM3) Ansprechdauer Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation				
ausgewertete Patienten	192 (100%)	35 (100%)		
Patienten mit Ereignis	148 (77,1%)	20 (57,1%)		
Patienten ohne Ereignis	44 (22,9%)	15 (42,9%)		
Zeit bis zum Ereignis (Monate)				
Median ^a	6,67	6,44 ^b		
95% KI für Median ^c	[5,72; 7,66]	[4,90; 16,20]		
25%- und 75%- Quartile	4,17; 13,83	4,37; 16,20		
Wertebereich ^d	1,64 bis 20,37	1,54 bis 16,20		
p-Wert (Log-Rank Test)	0,4	642		

Datenschnitt für die Auswertung war der 01. Februar 2012.

In die Analysepopulation für das Tumoransprechen (Ansprechdauer) waren alle randomisierten Patienten eingeschlossen.

KI: Konfidenzintervall

Ansprechdauer (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

Die Analyse der Ansprechdauer umfasst die Responder im Vemurafenib- (n=192) und im Dacarbazinarm (n=35). Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=35) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

Der Kaplan-Meier Schätzer für die mediane Ansprechdauer war 6,67 Monate (95% KI: 5,72; 7,66) für den Vemurafenibarm und 6,64 Monate für den Dacarbazinarm (95% KI: 4,90; 16,20).

Zum Zeitpunkt der Analyse reichte die Ansprechdauer von 1,64 bis 20,37 Monate im Vemurafenib- und von 1,54 bis 16,20 Monate im Dacarbazinarm.

a: Kaplan-Meier Schätzer

b: Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=35) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

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

d: Schließt zensierte Beobachtungen ein.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Zeit bis zum Ansprechen") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

·	•			
Zeit bis zum Ansprechen Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation				
Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)			
192	35			
1,89	3,70			
1,58	2,65			
1,45	2,86			
1,4-1,6	1,8-4,8			
1,0-17,9	1,2-10,7			
	Vemurafenib (N = 337) 192 1,89 1,58 1,45 1,4-1,6			

Zeit bis zum Ansprechen (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

Für die 192 bestätigten Responder im Vemurafenibarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,89 Monate (1,0 bis 17,9 Monate). Die Mehrheit der Responder (75%) sprach bereits zum Zeitpunkt der ersten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn auf die Behandlung mit Vemurafenib an (1,6 Monate).

Für die 35 bestätigten Responder im Dacarbazinarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 3,70 Monate (1,2 bis 10,7 Monate). Die Mehrheit der Responder (75%) sprach zum Zeitpunkt der dritten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn auf die Behandlung mit Dacarbazin an (4,8 Monate). Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=35) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("beste Gesamtansprechrate") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Studie NO25026 (BRIM3)		
Beste Gesamtansprechrate Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition	der Analysepopulation	
Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)
Patienten mit Ansprechen auf die Behandlung ^a	192 (57,0%)	29 (8,6%)
Patienten ohne Ansprechen auf die Behandlung	145 (43,0%)	309 (91,4%)
95% KI für die Ansprechrate ^b	[51,5%; 62,3%]	[5,8%; 12,1%]
Unterschied der Ansprechraten zwischen den Behandlungsarmen	48,	4%
95% KI für den Unterschied der Ansprechraten ^c	[42,2%;	54,6%]
p-Wert (Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur)	<0,0	0001
Relatives Risiko	6,	64
95% KI des Relativen Risikos	[4,63	, 9,52]
Vollständiges Ansprechen (complete response, CR) ^d	19 (5,6%)	2 (0,6%)
95% KI für CR	[3,4%; 8,7%]	[0,1%; 2,1%]
Teilweises Ansprechen (partial response, PR) ^d	173 (51,3%)	27 (8,0%)
95% KI für PR	[45,9%; 56,8%]	[5,3%; 11,4%]
Stabile Erkrankung (stable disease, SD) ^d	97 (28,8%)	78 (23,1%)
95% KI für SD	[24,0%; 33,9%]	[18,7%; 27,9%]
Progrediente Erkrankung (progressive disease, PD) ^d	35 (10,4%)	162 (47,9%)
95% KI für PD	[7,3%; 14,1%]	[42,5%; 53,4%]
Fehlende Werte (keine Bewertung des Ansprechens)	13 (3,9%)	69 (20,4%)

Datenschnitt für die Auswertung war der 01. Februar 2012.

In die Analysepopulation für das Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrate) waren alle randomisierten Patienten eingeschlossen.

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

- KI: Konfidenzintervall
- a: Alle Patienten mit bestätigtem vollständigen oder teilweisen Tumoransprechen (CR oder PR).
- b: 95% KI für eine binomial-verteilte Variable in der Einstichproben-Situation gemäß der Pearson-Clopper Methode.
- c: 95% KI für den Unterschied von zwei Raten nach Hauck-Anderson.
- d: Definition gemäß RECIST Kriterien Version 1.1 (55)

Stand: 02.09.2013

Beste Gesamtansprechrate (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

192 von 337 Patienten im Vemurafenibarm und 29 von 338 Patienten im Dacarbazinarm zeigten ein bestätigtes Tumoransprechen. Die Ansprechrate im Vemurafenibarm betrug 57,0% (95% KI: 51,5%; 62,3%) und 8,6% (95% KI: 5,8%; 12,1%) im Dacarbazinarm (p<0,0001, Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur).

Der Unterschied bezüglich des besten Gesamtansprechens betrug 48,4% (95% KI: 42,2%: 54,6%) zugunsten des Vemurafenibarms.

19 der 337 Patienten im Vemurafenibarm und zwei Patienten im Dacarbazinarm zeigten ein vollständiges Tumoransprechen. Für 13 Patienten im Vemurafenibarm und 69 Patienten im Dacarbazinarm lag keine Bewertung zum Tumoransprechen zum Zeitpunkt der Auswertung vor (ausgewertet als non-responder). Dies mag teilweise dadurch begründet sein, dass ein größerer Teil der Patienten im Dacarbazinarm keine Behandlung mit der zugewiesenen Therapieoption erhielt als im Vemurafenibarm (48 im Dacarbazinarm und zwei im Vemurafenibarm).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Ansprechdauer") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Studie NO25026 (BRIM3)					
Ansprechdauer Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation					
Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)			
ausgewertete Patienten	192 (57,0%)	29 (8,6%)			
Patienten mit Ereignis	148 (77,1%)	17 (58,6%)			
Patienten ohne Ereignis	44 (22,9%)	12 (41,4%)			
Zeit bis zum Ereignis (Monate)					
Median ^a	6,7	6,2 ^b			
95% KI für Median ^c	[5,72; 7,69]	[4,90; -]			
25%- und 75%- Quartile	4,2;13,8	4,5; -			
Wertebereich ^d	1,6 bis 20,4	1,5 bis 14,2			
p-Wert (Log-Rank Test)	0,9	928			

Datenschnitt für die Auswertung war der 01. Februar 2012.

In die Analysepopulation für das Tumoransprechen (Ansprechdauer) waren alle randomisierten Patienten eingeschlossen.

KI: Konfidenzintervall; -: nicht erreicht

Ansprechdauer (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Die Analyse der Ansprechdauer umfasst die Responder im Vemurafenib- (n=192) und im Dacarbazinarm (n=29). Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=29) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

Der Kaplan-Meier Schätzer für die mediane Ansprechdauer war 6,7 Monate (95% KI: 5,72; 7,69) für den Vemurafenibarm und 6,2 Monate für den Dacarbazinarm (95% KI: 4,90; nicht erreicht).

Zum Zeitpunkt der Analyse reichte die Ansprechdauer von 1,6 bis 20,4 Monate im Vemurafenib- und von 1,5 bis 14,2 Monate im Dacarbazinarm.

a: Kaplan-Meier Schätzer

b: Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=29) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

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

d: Schließt zensierte Beobachtungen ein.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt "Tumoransprechen" ("Zeit bis zum Ansprechen") aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Zeit bis zum Ansprechen Analysepopulation: gemäß unten genannter Definition der Analysepopulation				
Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)		
Anzahl der Patienten mit Tumoransprechen	192	29		
Zeit bis zum Ansprechen (Monate) Mittelwert	1,9	2,7		
Standardabweichung	1,58	1,2		
Median	1,4	2,8		
25%- und 75%- Quartile	1,3-1,6	1,8-3,1		
Minimum-Maximum	1,0-17,9	1,1-5,8		

Zeit bis zum Ansprechen (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Für die 192 bestätigten Responder im Vemurafenibarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,9 Monate (1,0 bis 17,9 Monate). Die Mehrheit der Responder (75%) sprach bereits zum Zeitpunkt der ersten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn auf die Behandlung mit Vemurafenib an (1,6 Monate).

Für die 29 bestätigten Responder im Dacarbazinarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 2,7 Monate (1,1 bis 5,8 Monate). Die Mehrheit der Responder (75%) sprach zum Zeitpunkt der dritten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn auf die Behandlung mit Dacarbazin an (3,1 Monate). Da die Ergebnisse des Dacarbazinarms auf einer geringen Patientenzahl (n=29) basieren, müssen diese mit Vorsicht interpretiert werden.

In der Gesamtansprechrate zeigt sich für beide Datenschnitte ein gleichermaßen signifikanter Vorteil für Vemurafenib, der sich auch im Relativen Risiko und in der Differenz der Ansprechraten manifestiert. In der Ansprechdauer zeigt sich hingegen für beide Datenschnitte kein signifikanter Unterschied, jedoch eine Zunahme um etwa ein Monat für Vemurafenib (für Dacarbazin war zum ersten Datenschnitt kein Wert berechenbar). Die Zeit bis zum Ansprechen erhöhte sich zum späteren Datenschnitt und war für Vemurafenib etwa halb so lang wie für Dacarbazin.

Für die Datenschnitte vom 31. März 2011, 03. Oktober 2011 und 20. Dezember 2012 liegen keine Daten zum Tumoransprechen vor.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 19: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.4 Schmerz (visuelle Analogskala) – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunktes "Schmerz (visuelle Analogskala)"

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

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Schmerz (visuelle Analogskala)" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	ja	unklar	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt "Schmerz (visuelle Analogskala)" war adäquat. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sind insofern vorhanden, als dass die Auswertung des Endpunktes "Schmerz (visuelle Analogskala)" im Studienbericht der Studie NO25026 (BRIM3) aber nicht in der Veröffentlichung der Studienergebnisse bei Chapman et al. 2011 erwähnt wird (29). Es bleibt unklar, ob die Änderung im Gebrauch der

visuellen Analogskala einen sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkt darstellt:

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

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

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

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt "Schmerz (visuelle Analogskala)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zusammenfassung der Ergebnisse vor Studienbeginn

isse vor Studienbeg 0) emurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)
	_ *************************************
319	264
2,2	2,4
0,1	0,2
1,0	1,0
0,0-10,0	0,0-10,0
	2,2 0,1 1,0

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt "Schmerz (visuelle Analogskala)" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Zusammenfassung der Ergebnisse nach Studienbeginn

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

Studie NO25026 (BRIM3)					
Schmerz (visuelle Analogskala) - Zusammenfassung der Ergebnisse nach Studienbeginn Analyse: Safety Population					
Bewertung nach Behandlungsbeginn	Vemurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)			
Zyklus 9 (Tag 1)					
n	57	12			
Mittelwert	2,1	1,7			
Standardfehler	0,3	0,7			
Median	2,0	0,0			
Minimum-Maximum	0,0-8,0	0,0-7,0			
Zyklus 12 (Tag 1)					
n	9	2			
Mittelwert	2,4	2,5			
Standardfehler	0,7	2,5			
Median	2,0	2,5			
Minimum-Maximum	0,0-6,0	0,0-5,0			
<28 Tage nach dokumentierter Krankheitsprogression					
n	35	78			
Mittelwert	2,4	2,7			
Standardfehler	0,4	0,3			
Median	1,0	2,0			
Minimum-Maximum	0,0-9,0	0,0-9,0			
a: Die Skala war eingeteilt in 10 Stufen von 0 (kein Schr	merz) bis 10 (größtmöglicher Schmer	Z)			

Die Tabelle 4-50 fasst die Ergebnisse pro Zyklus und die Messung innerhalb von 28 Tagen nach Krankheitsprogression zusammen.

Verglichen wurden die Veränderungen zwischen den Behandlungsarmen ab Studienbeginn mittels einer Analyse von wiederholten Messungen ('repeated measures analysis') (weitere Details finden sich im statistischen Analyseplan) (33).

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 20: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.5 FACT-M – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung des Endpunktes "FACT-M"

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

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "FACT-M" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Umsetzung des ITT-Prinzips für den Endpunkt "FACT-M" war adäquat. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung sind insofern vorhanden, als dass die Auswertung des Endpunktes "FACT-M" im Studienbericht der Studie NO25026 (BRIM3), aber nicht in der Veröffentlichung der Studienergebnisse bei Chapman et al. 2011 erwähnt wird (29). Ein sonstiger das Verzerrungspotenzial beeinflussender Punkt ist die verwendete Subskala "additional concerns", da diese nicht validiert ist. Für die anderen vier Subskalen existiert eine Validierung. Daher bezieht sich dieses Verzerrungspotenzial nur auf die Auswertung der Subskala "additional concerns" und den Gesamtpunktwert des FACT-M.

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

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

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt "FACT-M" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zusammenfassung der Ergebnisse vor Studienbeginn)

Studie NO25026 (BRIM3)				
Zusammenfassung Ergebnisse Version 4) – vor Studienbegin				
		Bewertung vor Behandlungsbegin (Tag 1, vor Erhalt der Studienmedikat		
Parameter	Statistiken	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)	
	n	316	272	
FACT-M Gesamtbewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	130,6 (1,30)	127,2 (1,52)	
	Median	136,0	128,7	
	Minimum; Maximum	60,17; 172,00	66,00; 168,0	
	n	327	285	
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	22,1 (0,32)	21,8 (0,37)	
(physisches Wohlbefinden)	Median	24,0	24,0	
	Minimum; Maximum	0,00; 28,00	2,33; 28,00	
	n	319	277	
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	17,1 (0,24)	15,3 (0,30)	
(emotionales Wohlbefinden)	Median	18,0	16,0	
	Minimum; Maximum	3,00; 24,00	3,00; 24,00	
	n	320	278	
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	17,3 (0,35)	16,7 (0,41)	
(funktionales Wohlbefinden)	Median	18,0	18,0	
	Minimum; Maximum	1,00; 28,00	1,00; 28,00	
	n	325	283	
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	22,9 (0,29)	22,8 (0,25)	
(soziales Wohlbefinden)	Median	24,0	23,3	
	Minimum; Maximum	0,00; 28,00	9,00; 28,00	

Studie NO25026 (BRIM3) Zusammenfassung Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M Version 4) – vor Studienbeginn (ITT Population) (Datenschnitt: 30. Dezember 2010)						
FACT-M Bewertung (Melanomsymptome, additional concerns	Mittelwert (Standardabweichung)	51,1 (0,49)	50,4 (0,56)			
	Median	53,0	51,0			
	Minimum; Maximum	27,00; 64,00	23,47; 64,00			

Die gesamte FACT-M Bewertung besteht aus physischem Wohlbefinden+emotionalem Wohlbefinden+sozialem Wohlbefinden+Melanomsymptomen (additonal concerns) und wurde berechnet, wenn = 80% von N=43 Fragen beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 7 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 6 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 16 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt "FACT-M" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zusammenfassung der Ergebnisse 28 Tage nach Studienbeginn)

Zusammenfassung Ergebnisse	des Functional Assessment	of Cancer Therapy-Me	lanoma (FACT-M	
Version 4) – 28 Tage nach dol			(1101 1/1	
		Weniger als 28 Tage nach dokumentierter Krankheitsprogression		
Parameter	Statistiken	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 338)	
	n	34	73	
FACT-M Gesamtbewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	-3,8 (2,27)	-8,7 (1,97)	
	Median	-5,0	-8,0	
	Minimum; Maximum	-24,83; 31,33	-51,00; 27,50	
	n	37	80	
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,9 (0,72)	-3,6 (0,64)	
(physisches Wohlbefinden)	Median	-1,0	-3,0	
	Minimum; Maximum	-12,00; 10,00	-18,00;13,67	
	n	35	76	
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	0,3 (0,47)	-0,0 (0,44)	
(emotionales Wohlbefinden)	Median	0,0	0,0	
	Minimum; Maximum	-5,00; 8,00	-10,00; 8,00	

Studie NO25026 (BRIM3)			
Zusammenfassung Ergebnisse Version 4) – 28 Tage nach dok			elanoma (FACT-M
	n	35	76
FACT-M Bewertung (funktionales Wohlbefinden)	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,0 (0,71)	-1,4 (0,65)
(Tunktionales Wombermaen)	Median	-1,0	-1,0
	Minimum; Maximum	-9,00; 9,00	-18,00; 20,00
	n	36	80
FACT-M Bewertung (soziales Wohlbefinden)	Mittelwert (Standardabweichung)	0,7 (0,69)	-0,4 (0,32)
	Median	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-9,00; 14,00	-9,50; 5,83
	T		
	n	37	76
FACT-M Bewertung (Melanomsymptome,	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,3 (0,91)	-3,0 (0,87)
additional concerns)	Median	-2,0	-2,0
	Minimum; Maximum	-14,00; 13,29	-26,00; 16,00

Die gesamte FACT-M Bewertung besteht aus physischem Wohlbefinden+emotionalem Wohlbefinden+sozialem Wohlbefinden+Melanomsymptomen (additonal concerns) und wurde berechnet, wenn = 80% von N=43 Fragen beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 7 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 6 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 16 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt "FACT-M" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse, Veränderung seit Studienbeginn)

Studie NO25026 (BRIM3) Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy- Melanoma (FACT-M Version 4) – Veränderung seit Studienbeginn (ITT Population)						
Parameter	Statistiken	Vemura- fenib (N = 337)	Dacarba- zin (N = 338)	Vemura- fenib (N = 337)	Dacarba- zin (N = 338)	
	n	289	211	258	114	
FACT-M Gesamtbewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,7 (1,15)	-1,8 (0,98)	1,1 (1,32)	0,1 (1,31)	
	Median	-1,0	-0,2	1,0	0,9	
	Minimum; Maximum	74,67; 59,00	-54,00; 36,00	-78,00; 59,00	-31,00; 45,67	
	1					

Studie NO25026 (BRIM3)					
Zusammenfassung der longitu Melanoma (FACT-M Version					ару-
FACT-M Bewertung	n	311	228	280	121
	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,5 (0,36)	-1,4 (0,27)	-0,4 (0,39)	-1,5 (0,39)
(physisches Wohlbefinden)	Median	-1,0	-0,5	-1,0	-1,0
	Minimum; Maximum	-22,00; 22,00	-16,00; 16,00	-20,00; 23,00	-14,00; 14,00
	n	294	218	265	116
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	1,3 (0,19)	1,0 (0,24)	1,4 (0,21)	2,0 (0,29)
(emotionales Wohlbefinden)	Median	1,0	1,0	1,0	2,0
	Minimum; Maximum	-13,00; 15,00	-13,00; 10,00	-13,00; 13,00	-6,00; 9,00
FACT-M Bewertung	n	294	219	267	116
	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,4 (0,31)	-0,5 (0,28)	0,2 (0,31)	-0,2 (0,39)
(funktionales Wohlbefinden)	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-23,20; 25,00	-17,00; 12,00	-18,00; 16,00	-11,00; 14,00
	n	306	226	277	119
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,6 (0,25)	-0,6 (0,28)	-0,3 (0,29)	-0,6 (0,38)
(soziales Wohlbefinden)	Median	0,0	0,0	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-28,00; 27,00	-24,00; 12,17	-25,00; 28,00	-24,00; 12,00
	n	308	222	271	120
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,0 (0,48)	-0,1 (0,39)	0,2 (0,54)	0,2 (0,49)
(Melanomsymptome, additional concerns)	Median	-1,0	0,0	0,0	0,0
	Minimum; Maximum	-33,00; 22,00	-25,27; 15,00	-34,00; 25,00	-14,00; 17,00

Studie NO25026 (BRIM3) Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M Version 4) - Veränderung seit Studienbeginn (ITT Population) Zyklus 4 Zyklus 6 Vemura-Dacarba-Vemura-Dacarbafenib fenib zin zin Statistiken (N = 338)**Parameter** (N = 337)(N = 338)(N = 337)218 70 134 37 n 3,5 Mittelwert 1,8 0,8 2,1 (Standardabweichung) (1,38)(1,70)(3,25)(1,95)**FACT-M Gesamtbewertung** 1,0 2,5 0,0 3.8 Median -58,00; -42,00;-50,00; -53,00; Minimum; Maximum 63,00 53,67 70,00 48,50 229 79 138 37 n Mittelwert -0.4 -1.4 -0.4 -0.5 (Standardabweichung) (0,41)(0,56)(0,49)(0,93)**FACT-M Bewertung** (physisches Wohlbefinden) -1,0 -1,0 -1,0 0,0 Median -14,00; -15,67; -17,00; -12,00; Minimum: Maximum 23,00 14,00 19,00 14,00 222 74 37 137 n Mittelwert 1,4 2,0 3.0 1,6 (Standardabweichung) (0,24)(0,37)(0,29)(0,52)**FACT-M Bewertung** (emotionales Wohlbefinden) 1,0 Median 2,0 2,0 3,0 -14.00: -7.00: -8.00: -5.00: Minimum; Maximum 11,00 10,00 10,00 11,00 222 74 n 137 37 Mittelwert 0,6 0,5 0,6 0,7 (Standardabweichung) (0,35)(0,50)(0,47)(0,65)**FACT-M Bewertung** (funktionales Wohlbefinden) Median 1,0 0,0 0,0 0,0 -13,00; -11,00; -13,00; -8.00: Minimum; Maximum 25,00 15.00 25,00 13,00 78 n 227 139 37 Mittelwert -0.7 -0.7 -0.6 -0.8 (Standardabweichung) (0,31)(0,44)(0,40)(0,79)**FACT-M Bewertung** (soziales Wohlbefinden) 0,0 -0,7 Median 0,0 0,0 -25,00; -12,00; -13,33; -12,83; Minimum; Maximum 28,00 11,00 26,00 12,00

Zusammenfassung der longitu	dinglan Frachnicca dec Fu	inctional Ass	essment of C	ancer There	nv-
Zusammemassung der longtu Melanoma (FACT-M Version					apy-
FACT-M Bewertung	n	226	76	137	37
	Mittelwert (Standardabweichung)	0,8 (0,55)	0,4 (0,77)	0,9 (0,70)	1,1 (1,34)
(Melanomsymptome, additional concerns)	Median	0,0	0,9	0,0	1,0
	Minimum; Maximum	-25,00; 27,00	-19,00; 20,00	-21,00; 31,00	-27,00; 19,00
		Zyk	lus 9	Zyklus 12	
Parameter	Statistiken	Vemura- fenib (N = 337)	Dacarba- zin (N = 338)	Vemura- fenib (N = 337)	Dacarba- zin (N = 338)
	n	52	12	7	2
PLOTE M.C	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,0 (2,49)	12,4 (5,86)	-6,4 (5,61)	19,7 (16,00)
FACT-M Gesamtbewertung	Median	2,0	10,0	-7,8	19,7
	Minimum; Maximum	-41,00; 37,33	-21,00; 54,67	-30,83; 9,83	3,67; 35,67
	n	56	12	9	2
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	-1,0 (0,65)	1,5 (1,69)	-2,5 (1,35)	6,0 (8,00)
(physisches Wohlbefinden)	Median	-0,1	0,5	-2,0	6,0
	Minimum; Maximum	-17,00; 8,33	-8,00; 15,00	-10,00; 2,00	-2,00; 14,00
	n	54	12	8	2
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	1,1 (0,58)	4,8 (1,06)	0,0 (2,09)	3,0 (1,00)
(emotionales Wohlbefinden)	Median	1,0	5,5	0,5	3,0
	Minimum; Maximum	-11,00; 9,00	-2,00; 11,00	-12,00; 8,00	2,00; 4,00
	n	54	12	8	2
FACT-M Bewertung	Mittelwert (Standardabweichung)	0,7 (0,58)	1,9 (1,76)	1,6 (1,61)	1,0 (5,00)
(funktionales Wohlbefinden)	Median	0,0	0,0	1,0	1,0
	Minimum; Maximum	-6,00; 13,00	-7,00; 16,00	-6,00; 8,00	-4,00; 6,00

Studie NO25026 (BRIM3)						
Zusammenfassung der longitudinalen Ergebnisse des Functional Assessment of Cancer Therapy- Melanoma (FACT-M Version 4) – Veränderung seit Studienbeginn (ITT Population)						
FACT-M Bewertung (soziales Wohlbefinden)	n	56	12	9	2	
	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,2 (0,66)	-0,3 (1,09)	-0,2 (2,15)	2,2 (2,50)	
	Median	-0,5	-0,6	-1,0	2,2	
	Minimum; Maximum	-9,00; 22,00	-7,00; 5,67	-9,00; 14,00	-0,33; 4,67	
	n	54	12	8	2	
FACT-M Bewertung (Melanomsymptome, additional concerns)	Mittelwert (Standardabweichung)	-0,6 (0,98)	4,6 (1,78)	-4,8 (1,74)	7,5 (1,50)	
	Median	0,5	4,0	-3,0	7,5	
	Minimum; Maximum	-17,00; 15,00	-5,00; 19,00	-11,00; 1,00	6,00; 9,00	

Die gesamte FACT-M Bewertung besteht aus physischem Wohlbefinden+emotionalem Wohlbefinden+sozialem Wohlbefinden+Melanomsymptomen (additonal concerns) und wurde berechnet, wenn = 80% von N=43 Fragen beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 7 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 6 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Wenn die Subskala 16 Fragen enthielt, wurde sie dargestellt, wenn = 50% beantwortet wurden.

Verglichen wurden die Veränderungen zwischen den Behandlungsarmen ab Studienbeginn mittels einer Analyse von wiederholten Messungen ('repeated measures analysis') für den FACT-M Gesamtpunktwert und die Werte der Subskalen. Da im Dacarbazinarm nach dem 6. Zyklus nur wenige Patienten (12 Patienten zum Zyklus 9) zur Bewertung zur Verfügung standen, enthielt das Modell nur die Bewertungen bis Zyklus 6.

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

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

Die Ergebnisse der Subskalen variierten. Es gab keinen Hinweis, dass zwischen den Gruppen über die Zeit oder insgesamt ein Unterschied der Subskalenpunktwerte für soziales Wohlbefinden (p=0,79 für den zeitabhängigen Behandlungseffekt (treatment-by-visit interaction) und p=0,54 für den (Haupt-)Behandlungseffekt) oder funktionales Wohlbefinden (p=0,64 für den zeitabhängigen Behandlungseffekt (treatment-by-visit interaction) und p=0,70 für den (Haupt-)Behandlungseffekt) besteht. Die Analysen zeigen einen Trend, dass im Zeitverlauf ein Unterschied zugunsten des Vemurafenibarms für die Subskala physisches

Wohlbefinden (p=0,005 Behandlung bei nicht zeitabhängigem Behandlungseffekt) besteht; für diese Subskala wurde zwar ab Studienbeginn kein Unterschied für den Vemurafenibarm beobachtet, für den Dacarbazinarm hingegen gab es allerdings einen Abfall der Punktwerte dieser Subskala. Dies resultierte in dem beobachteten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 21: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunktes "Unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
NO25026 (BRIM3)	Sekundärer Endpunkt der Studie waren "Unerwünschte Ereignisse". Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 13.1 (56)) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE Grad, Version 4.0 (57) dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt. Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst: - Unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad 3 oder höher - Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten
	 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (vordefiniert als kutanes Plattenepithelkarzinom [cuSCC], Ausschlag, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Abweichungen der Laborwerte der Leber (LFT), Arthralgien, Abgeschlagenheit und Verlängerung der kardialen Repolarisation und Arrhythmien) Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter, Geschlecht, Rasse und BRAF-V600 Mutationsstatus (siehe Subgruppenanalysen)

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
NO25026 (BRIM3)	niedrig	nein	Nicht zutreffend ^a	nein	nein	niedrig
a: vollständige Auswertung durch Safety set ,as treated' → daher kein Verzerrungspotenzial						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

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

In der Studie NO25026 (BRIM3) ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" als "niedrig" zu beurteilen.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Studie NO25026 (BRIM3)						
Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle (Safety Population, Datenschnitt 30. Dezember 2010)						
	Vemurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin		
Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert		
Beliebiges UE	326 (97)	253 (90)	1,081 [1,035; 1,130]	0,0004		
UEs Grad 3 oder höher	168 (50)	86 (30)	1,64 [1,334; 2,015]	<0,0001		
UEs Grad 3	163 (49)	74 (26)	1,849 [1,477; 2,314]	<0,0001		
UEs Grad 4	13 (4)	22 (8)	0,496 [0,255; 0,966]	0,0394		
UEs Grad 5	6 (2)	6 (2)	0,839 [0,274; 2,574]	0,7592		
Schwerwiegende UEs	110 (33)	45 (16)	2,052 [1,507; 2,793]	<0,0001		
UEs, die zum Therapieabbruch führten	19 (6)	12 (4)	1,329 [0,656; 2,690]	0,4294		
Tadasfällar Dasambazin N – 66 (C	220/) M	42 (120/)				

Todesfälle: Dacarbazin N = 66 (23%), Vemurafenib N = 42 (13%)

Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation: Dacarbazin

N = 16 (5,5%), Vemurafenib N = 22 (6,5%)

Die Todesfälle basierten auf der Population der behandelten Patienten (all-treated), N = 289

für Dacarbazin und N = 336 für Vemurafenib

Dacarbazinarm: 63 von 66 Todesfällen durch Krankheitsprogression;

Vemurafenibarm: 35 von 42 Todesfällen durch Krankheitsprogression.

KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis

Die Festlegung der patientenrelevanten häufigen unerwünschten Ereignisse nach System organ class (SOC) erfolgte anhand der Fachinformation von Vemurafenib und Dacarbazin. Analog der IQWiG-Nutzenbewertung vom 13. Juni 2012 (18) werden nur preferred terms (PT) dargestellt, die in mindestens einem der untersuchten Datenschnitte bei \geq 20% der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten. Bei den SOCs "Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen" und "Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems" wurden alle PTs mit einer Häufigkeit \geq 5% dargestellt. Zusätzlich wurden alle unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse dargestellt.

Tabelle 4-59: Patientenrelevante unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt 30. Dezember 2010

Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	213 (63)	182 (65)	0,982 [0,872; 1,106]	0,7673
Nausea (Übelkeit)	101 (30)	115 (41)	0,737 [0,594; 0,914]	0,0055
Diarrhö (Durchfall)	84 (25)	34 (12)	2,074 [1,439; 2,989]	<0,0001
Emesis (Erbrechen)	50 (15)	67 (24)	0,626 [0,450; 0,871]	0,0055
Obstipation (Verstopfung)	32 (10)	65 (23)	0,413 [0,279; 0,612]	<0,0001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	302 (90)	53 (19)	4,782 [3,742; 6,112]	<0,0001
Rash (Ausschlag)	121 (36)	3 (1)	33,85 [10,89; 105,3]	<0,0001
Alopezie (Haarausfall)	117 (35)	6 (2)	16,37 [7,317; 36,61]	<0,0001
Lichtempfindlichkeits- reaktionen	101 (30)	10 (4)	8,477 [4,514; 15,92]	<0,0001
Pruritus (Juckreiz)	74 (22)	4 (1)	15,53 [5,749; 41,94]	<0,0001
Hyperkeratose	67 (20)	-	-	-
Trockene Haut	54 (16)	3 (1)	15,11 [4,775; 47,80]	<0,0001

Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	213 (63)	142 (50)	1,259 [1,093; 1,450]	0,0014
Abgeschlagenheit	112 (33)	87 (31)	1,08 [0,858; 1,361]	0,5116
Pyrexie (Fieber)	59 (18)	25 (9)	1,981 [1,275; 3,076]	0,0023
periphere Ödeme	50 (15)	13 (5)	3,228 [1,791; 5,819]	<0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	225 (67)	67 (24)	2,818 [2,257; 3,520]	<0,0001
Arthralgie (Gelenkschmerzen)	165 (49)	9 (3)	15,39 [8,017; 29,53]	<0,0001
Schmerzen in den Extremitäten	45 (13)	17 (6)	2,222 [1,301; 3,794]	0,0035
Erkrankungen des Nervensystems				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	152 (45)	67 (24)	1,904 [1,498; 2,420]	<0,0001
Kopfschmerzen	72 (21)	26 (9)	2,324 [1,528; 3,536]	<0,0001

Studie NO25026 (BRIM3)				
Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	144 (43)	25 (9)	4,834 [3,260; 7,169]	<0,0001
Hautpapillome	62 (18)	-	-	-
Kutanes Plattenepithelkarzinom	40 (12)	1 (<1)	33,57 [4,644; 242,7]	0,0005
Keratoakanthom	27 (8)	-	-	-
Seborrhoische Keratose	24 (7)	3 (1)	6,714 [2,043; 22,07]	0,0017
Melanozytärer Nävus	14 (4)	3 (1)	3,917 [1,137; 13,49]	0,0305
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	74 (22)	33 (12)	1,882 [1,289; 2,748]	0,0011
verminderter Appetit	53 (16)	20 (7)	2,224 [1,363; 3,628]	0,0014
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	32 (10)	51 (18)	0,527 [0,349; 0,796]	0,0023
Neutropenie	2 (<1)	32 (11)	0,052 [0,013; 0,217]	<0,0001
Anämie	17 (5)	15 (5)	0,951 [0,484; 1,870]	0,8846
Thrombozytopenie	4 (1)	14 (5)	0,24 [0,080; 0,720]	0,0109

Studie NO25026 (BRIM3)				
Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib (N = 336)	Dacarbazin (N = 282)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
UEs von besonderem Interesse (n; %)*				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	302 (90)	134 (48)	1,892 [1,665; 2,149]	<0,0001
kutanes Plattenepithelkarzinom ^a	62 (18)	1 (<1)	52,04 [7,261; 372,9]	<0,0001
Rash (Ausschlag) ^b	202 (60)	10 (4)	16,95 [9,167; 31,36]	<0,0001
Lichtempfindlichkeits- reaktionen ^c	124 (37)	10 (4)	10,41 [5,573; 19,43]	<0,0001
Arthralgie (Gelenkschmerzen)	165 (49)	9 (3)	15,39 [8,017; 29,53]	<0,0001
Abgeschlagenheit ^d	138 (41)	108 (38)	1,072 [0,882; 1,304]	0,4841
Leberfunktionsstörungen	59 (18)	13 (5)	3,809 [2,134; 6,798]	<0,0001
Torsade de pointes/QT- Verlängerung	28 (8)	16 (6)	1,469 [0,811; 2,659]	0,2043

^{*} UEs von besonderem Interesse wurden entsprechend dem CSR der Studie operationalisiert (siehe CSR der Studie NO25026 (BRIM3), Seite 3119 ff). In einigen Fällen wurden mehrere individuelle MedDRA PTs zur Beschreibung eines unerwünschten Ereignisses zusammengefasst:

- a: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "kutanes Plattenepithelkarzinom" nicht nur dieses als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (Keratoakanthom, Morbus Bowen, etc.). Folglich stimmt der Prozentsatz kutanes Plattenepithelkarzinom der UEs von besonderem Interesse nicht mit den kutanes Plattenepithelkarzinom-Werten innerhalb der SOC (single PT) überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)
- b: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "Rash" nicht nur dieses als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (Erythem, makulopapulöser Hautausschlag, rotfleckiger Hautausschlag, etc.). Folglich stimmt der Prozentsatz Ausschlag der UEs von besonderem Interesse nicht mit den oben gezeigten Werten innerhalb der SOC (single PT) überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)
- c: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "Lichtempfindlichkeitsreaktionen" nicht nur diese als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (Sonnenbrand). Folglich stimmt der Prozentsatz Ausschlag der UEs von besonderem Interesse nicht mit den oben gezeigten Werten innerhalb der SOC überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)
- d: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "Abgeschlagenheit" nicht nur diese als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (körperliche Schwäche, Krankheitsgefühl). Folglich stimmt der Prozentsatz Ausschlag der UEs von besonderem Interesse nicht mit den oben gezeigten Werten innerhalb der SOC überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)

Für die Kodierung der UEs wurde MedDRA Version 13.1 verwendet.

Prozentanteile basieren auf n.

Sofern ein UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde es nur einmal gezählt.

Fehlende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA wurden durch die Bezeichnung des Prüfarztes ersetzt.

KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; - : kein unerwünschtes Ereignis vorhanden; CSR: Studienbericht; SOC: System organ class; PT: Preferred Term

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Studie NO25026 (BRIM3)						
Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle (Safety Population, Datenschnitt 01. Februar 2012)						
	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 287)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin		
Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert		
Beliebiges UE	334 (99)	264 (92)	1,077 [1,040; 1,117]	<0,0001		
UEs Grad 3 oder höher	223 (66)	103 (36)	1,844 [1,552; 2,191]	<0,0001		
UEs Grad 3	218 (65)	94 (33)	1,975 [1,644; 2,373]	<0,0001		
UEs Grad 4	21 (6)	25 (9)	0,715 [0,409; 1,250]	0,2397		
UEs Grad 5	8 (2)	7 (2)	0,973 [0,357; 2,651]	0,9578		
Schwerwiegende UEs	158 (47)	53 (18)	2,539 [1,941; 3,320]	<0,0001		
UEs, die zum Therapieabbruch führten	24 (7)	6 (2)	3,407 [1,412; 8,218]	0,0064		

Todesfälle: Dacarbazin N = 187 (64%), Vemurafenib N = 198 (59%)

Todesfälle innerhalb von 28 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation: Dacarbazin N=17 (6%), Vemurafenib N=38 (11%)

Die Todesfälle basierten auf der Population der behandelten Patienten (all-treated), N=293 für Dacarbazin und N=337 für Vemurafenib

Dacarbazinarm: 182 von 187 Todesfällen durch Krankheitsprogression;

Vemurafenibarm: 185 von 198 Todesfällen durch Krankheitsprogression.

Die Safety-Population beinhaltet alle Patienten, die die Studienmedikation erhalten haben und mindestens ein "on study assessment" hatten: N=337 für Vemurafenib und N=287 für Dacarbazin.

KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-61: Patientenrelevante unerwünschte Ereignisse zum Datenschnitt 01. Februar 2012

Studie NO25026 (BRIM3)				
Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib $(N = 337)$	Dacarbazin (N = 287)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	251 (74)	197 (69)	1,085 [0,982; 1,199]	0,1099
Nausea (Übelkeit)	128 (38)	129 (45)	0,845 [0,701; 1,019]	0,0777
Diarrhö (Durchfall)	120 (36)	36 (13)	2,839 [2,062; 3,979]	<0,0001
Emesis (Erbrechen)	72 (21)	79 (28)	0,776 [0,588; 1,025]	0,0739
Obstipation (Verstopfung)	48 (14)	72 (26)	0,568 [0,408; 0,789]	0,0008
Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	323 (96)	74 (26)	3,717 [3,051; 4,529]	<0,0001
Rash (Ausschlag)	138 (41)	6 (2)	19,59 [8,783; 43,68]	<0,0001
Alopezie (Haarausfall)	161 (48)	7 (2)	19,59 [9,344; 41,06]	<0,0001
Lichtempfindlichkeits- reaktionen	137 (41)	13 (5)	8,975 [5,196; 15,50]	<0,0001
Pruritus (Juckreiz)	85 (25)	5 (2)	14,48 [5,957; 35,19]	<0,0001
Hyperkeratose	98 (29)	1 (<1)	83,46 [11,71; 594,7]	<0,0001
Trockene Haut	77 (23)	2 (<1)	32,79 [8,126; 132,3]	<0,0001

Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 287)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	269 (80)	162 (56)	1,414 [1,261; 1,586]	<0,0001
Abgeschlagenheit	156 (46)	100 (35)	1,329 [1,093; 1,616]	0,0044
Pyrexie (Fieber)	71 (21)	28 (10)	2,159 [1,436; 3,248]	0,0002
periphere Ödeme	68 (20)	15 (5)	3,861 [2,258; 6,602]	<0,0001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	267 (79)	85 (30)	2,675 [2,220; 3,224]	<0,0001
Arthralgie (Gelenkschmerzen)	189 (56)	11 (4)	14,63 [8,134; 26,32]	<0,0001
Schmerzen in den Extremitäten	72 (21)	19 (7)	3,227 [1,996; 5,217]	<0,0001
Erkrankungen des Nervensystems				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	215 (64)	77 (27)	2,378 [1,933; 2,926]	<0,0001
Kopfschmerzen	112 (33)	29 (10)	3,289 [2,256; 4,794]	<0,0001

Studie NO25026 (BRIM3)				
Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 287)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	207 (61)	30 (10)	5,876 [4,145; 8,331]	<0,0001
Hautpapillome	96 (28)	1 (<1)	81,76 [11,47; 582,7]	<0,0001
Kutanes Plattenepithelkarzinom	65 (19)	2 (<1)	27,68 [6,837; 112,0]	<0,0001
Keratoakanthom	37 (11)	2 (<1)	15,76 [3,831; 64,80]	0,0001
Seborrhoische Keratose	44 (13)	3 (1)	12,49 [3,920; 39,80]	<0,0001
Melanozytärer Nävus	33 (10)	3(1)	9,368 [2,903; 30,23]	0,0002
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	107 (32)	39 (14)	2,337 [1,678; 3,254]	<0,0001
verminderter Appetit	73 (22)	24 (8)	2,59 [1,679; 3,996]	<0,0001
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	53 (16)	60 (21)	0,752 [0,539; 1,051]	0,0951
Neutropenie	2 (<1)	34 (12)	0,05 [0,012; 0,207]	<0,0001
Anämie	32 (9)	22 (8)	1,239 [0,737; 2,083]	0,4192
Thrombozytopenie	5 (1)	20 (7)	0,213 [0,081; 0,560]	0,0017

Studie NO25026 (BRIM3)				
Systemorganklasse/ unerwünschtes Ereignis	Vemurafenib (N = 337)	Dacarbazin (N = 287)	Vemurafenib vs. Dacarbazin	Vemurafenib vs. Dacarbazin
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
UEs von besonderem Interesse (n; %)*				
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	328 (97)	157 (55)	1,779 [1,599; 1,980]	<0,0001
kutanes Plattenepithelkarzinom ^a	92 (27)	4 (1)	19,59 [7,288; 52,64]	<0,0001
Rash (Ausschlag) ^b	235 (70)	18 (6)	11,12 [7,070; 17,49]	<0,0001
Lichtempfindlichkeits- reaktionen ^c	165 (49)	13 (5)	10,81 [6,285; 18,59]	<0,0001
Arthralgie (Gelenkschmerzen)	189 (56)	11 (4)	14,63 [8,134; 26,32]	<0,0001
Abgeschlagenheit ^d	196 (58)	128 (45)	1,304 [1,114; 1,527]	0,001
Leberfunktionsstörungen	89 (26)	18 (6)	4,211 [2,602; 6,815]	<0,0001
Torsade de pointes/QT- Verlängerung	48 (14)	18 (6)	2,271 [1,352; 3,814]	0,0019

^{*} UEs von besonderem Interesse wurden entsprechend dem CSR der Studie operationalisiert (siehe CSR der Studie NO25026 (BRIM3), Seite 3119 ff). In einigen Fällen wurden mehrere individuelle MedDRA PTs zur Beschreibung eines unerwünschten Ereignisses zusammengefasst:

Für die Kodierung der UEs wurde MedDRA Version 13.1 verwendet.

Prozentanteile basieren auf n.

Sofern ein UE bei einem Patienten mehrfach auftrat, wurde es nur einmal gezählt.

Fehlende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA wurden durch die Bezeichnung des Prüfarztes ersetzt.

KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschtes Ereignis; - : kein unerwünschtes Ereignis vorhanden; CSR: Studienbericht; SOC: System organ class; PT: Preferred Term

a: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "kutanes Plattenepithelkarzinom" nicht nur dieses als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (Keratoakanthom, Morbus Bowen, etc.). Folglich stimmt der Prozentsatz kutanes Plattenepithelkarzinom der UEs von besonderem Interesse nicht mit den kutanes Plattenepithelkarzinom-Werten innerhalb der SOC (single PT) überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)

b: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "Rash" nicht nur dieses als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (Erythem, makulopapulöser Hautausschlag, rotfleckiger Hautausschlag, etc.). Folglich stimmt der Prozentsatz Ausschlag der UEs von besonderem Interesse nicht mit den oben gezeigten Werten innerhalb der SOC (single PT) überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)

c: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "Lichtempfindlichkeitsreaktionen" nicht nur diese als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (Sonnenbrand). Folglich stimmt der Prozentsatz Ausschlag der UEs von besonderem Interesse nicht mit den oben gezeigten Werten innerhalb der SOC überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)

d: Per definitionem des CSRs enthält das UE von besonderem Interesse "Abgeschlagenheit" nicht nur diese als einzelnes PT, sondern zusätzliche PTs (körperliche Schwäche, Krankheitsgefühl). Folglich stimmt der Prozentsatz Ausschlag der UEs von besonderem Interesse nicht mit den oben gezeigten Werten innerhalb der SOC überein (siehe auch CSR NO25026, S. 3119)

In der Analyse der unerwünschten Ereignisse wird gemäß dem CSR mit Cross-over-Patienten wie folgt vorgegangen: unerwünschte Ereignisse, die während Dacarbazineinnahme auftraten, sind in den unerwünschten Ereignissen des Dacarbazinarms verzeichnet. Unerwünschte Ereignisse, die nach einem Wechsel in den Vemurafenibarm auftraten, sind zensiert, da mögliche auftretende unerwünschte Ereignisse nicht eindeutig der Therapie mit Vemurafenib oder Dacarbazin zugeordnet werden können. Im Rahmen der vollständigen Darstellung der vorhandenen Daten ergibt sich für den vierten Datenschnitt eine weitere sinnvolle Analyse, die auch Patienten in der Analyse berücksichtigt, die im Rahmen des erlaubten Cross-overs der Studie sowohl Dacarbazin als auch Vemurafenib erhalten haben. Diese Patientengruppe ist in Tabelle 4-62 dargestellt:

Tabelle 4-62: Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle unter Berücksichtigung der Dacarbazin-Vemurafenib-Cross-over-Patienten (Safety Population, Datenschnitt 01. Februar 2012)

Studie NO25026 (BRIM3)		
Überblick über die unerwünschten Ereignisse und Todesfälle (Safety Population, Datenschnitt 01. Februar 2012)		
	Dacarbazin-Vemurafenib-Cross-over (N = 83)	
Unerwünschtes Ereignis	Anzahl (%) der Patienten	
Beliebiges UE	81 (98)	
• 95% KI	[91,565; 99,707]	
UEs des Grad 3 oder höher	53 (64)	
• 95% KI	[52,571; 74,120]	
UEs Grad 3	50 (60)	
• 95% KI	[48,903; 70,826]	
UEs Grad 4	7 (8)	
• 95% KI	[3,458; 16,608]	
UEs Grad 5	1 (1)	
• 95% KI	[0,030; 6,531]	
Schwerwiegende UEs	40 (48)	
• 95% KI	[37,083; 59,435]	
UEs, die zum Therapieabbruch führten	6 (7)	
• 95% KI	[2,699; 15,073]	
UEs von besonderem Interesse	Anzahl (%) der Patienten	
Anzahl der Patienten mit mind. 1 UE	77 (93)	
• 95% KI	[84,927; 97,301]	
kutanes Plattenepithelkarzinom	15 (18)	
Rash (Ausschlag)	47 (57)	
Lichtempfindlichkeitsreaktionen	34 (41)	
Arthralgie (Gelenkschmerzen)	46 (55)	
Abgeschlagenheit	35 (42)	
Leberfunktionsstörungen	15 (18)	
Torsade de pointes/QT-Verlängerung	5 (6)	
Für die Kodierung der unerwünschten Ereignisse wurd Prozentanteile basieren auf n. Sofern ein unerwünschtes Ereignis bei einem Patiente Fehlende bevorzugte Begriffe gemäß MedDRA wurde 95% Konfidenzintervall für binomiale Einstichproben UE: Unerwünschtes Ereignis; KI: Konfidenzintervall	en mehrfach auftrat, wurde es nur einmal gezählt. en durch die Bezeichnung des Prüfarztes ersetzt.	

Interpretation und Beurteilung der beobachteten unerwünschten Ereignisse

Die vergleichende medizinisch-wissenschaftliche Darstellung der Sicherheitsprofile von Vemurafenib und Dacarbazin für die Studie NO25026 (BRIM3) ist nur für den ersten Datenschnitt vom 30. Dezember 2010 sinnvoll, da in jedem weiteren Datenschnitt Crossover-Patienten berücksichtigt werden müssen.

Die Langzeit-Sicherheitsdaten des vierten Datenschnitts vom 01. Februar 2012 der Studie NO25026 (BRIM3) besitzen für die Beurteilung der Therapiesicherheit einer Vemurafenibtherapie eine sehr große Bedeutung. Daher werden diese Daten vergleichend zu den Daten des ersten Datenschnitts vom 30. Dezember 2010 dargestellt. Cross-over-Patienten, die sowohl Vemurafenib als auch Dacarbazin erhalten haben, werden gesondert betrachtet.

Im Anschluss der Darstellung der Sicherheitsdaten von Vemurafenib in der Studie NO25026 (BRIM3) werden zusätzliche Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil nach Markteinführung dargestellt.

In der Studie NO25026 (BRIM3) wurden bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 336 Patienten mit Vemurafenib und 289 Patienten mit Dacarbazin behandelt. Davon wurden 336 Patienten des Vemurafenibarms und 282 Patienten des Dacarbazinarms in die Safety-Population eingeschlossen (Bedingung: Studienmedikation erhalten und mindestens ein "onstudy assessment" durchgeführt). Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 waren es 337 Patienten, die mit Vemurafenib behandelt wurden und 287, die mit Dacarbazin behandelt wurden. 83 Patienten des Dacarbazinarms entschieden sich, in den Vemurafenibarm zu wechseln.

Für den ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurden Patienten in beiden Behandlungsarmen ausgewertet, die mindestens zwei Wochen vor dem Datenschnitt randomisiert wurden. Für die folgenden Auswertungen wurden alle Patienten berücksichtigt.

Gesamtrate unerwünschte Ereignisse, Studienergebnisse

In der Studie NO25026 (BRIM3) zeigten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts (30. Dezember 2010) n=326 Patienten (97%) des Vemurafenibarms ein unerwünschtes Ereignis, im Dacarbazinarm waren es n=253 Patienten (90%) (RR: 1,081; 95% KI: 1,035; 1,130; p-Wert: 0,0004). Die Werte des vierten Datenschnitts (01. Februar 2012) unterschieden sich geringfügig. Im Vemurafenibarm wurden bei n=334 Patienten (99%) unerwünschte Ereignisse registriert, im Dacarbazinarm waren es n=264 Patienten (92%) (RR: 1,077; 95% KI: 1,040; 1,117; p-Wert: <0,0001).

Fazit/Interpretation: Die Gesamtrate aller unerwünschten Ereignisse ist im Vemurafenibarm um 7% höher als im Dacarbazinarm. In beiden Studienarmen lag die Inzidenz größer gleich 90%. Ein höheres Risikoprofil von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin ist trotz eines statistisch signifikanten Unterschieds wegen der geringfügigen Effektstärke nicht belegt.

Die im Rahmen einer Vemurafenibtherapie auftretenden unerwünschten Ereignisse waren in der Regel durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren, therapierbar und reversibel. Die unerwünschten Ereignisse der Vemurafenibtherapie waren zwar statistisch signifikant gegenüber der Vergleichstherapie erhöht, und einige dieser unerwünschten Ereignisse waren für Patienten sicherlich bedeutend; für die Entscheidung des Arztes oder den individuellen Patienten waren und sind sie aus medizinischer Sicht jedoch nicht so ausschlaggebend, dass die Vemurafenibtherapie, insbesondere auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt "Gesamtüberleben", nicht begonnen wurde und wird.

Gesamtrate unerwünschter Ereignisse NCI-CTCAE Grad ≥3 sowie Grad 3, 4 und 5 getrennt, Studienergebnisse

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurde bei n=168 Patienten (50%) des Vemurafenibarms und bei n=86 Patienten (30%) des Dacarbazinarms ein NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 1,64; 95% KI: 1,334; 2,015; p-Wert: <0,0001). Für diese Endpunkte gibt es aus statistischer Sicht einen Hinweis für ein höheres Risikoprofil von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin. NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=163 Patienten (49%) und im Dacarbazinarm bei n=74 Patienten (26%) auf (RR: 1,849; 95% KI: 1,477; 2,341; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=13 Patienten (4%) und im Dacarbazinarm bei n=22 Patienten (8%) auf (RR: 0,496; 95% KI: 0,255; 0,966; p-Wert: <0,0394). NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig und traten im Vemurafenibarm bei n=6 Patienten (2%) und im Dacarbazinarm bei n=6 Patienten (2%) auf.

Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 veränderte sich die relative Verteilung der NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschte Ereignisse in den Studienarmen kaum. NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse unterschieden sich statistisch nicht mehr beim vierten Datenschnitt zwischen den Studienarmen. Es wurde bei n=223 Patienten (66%) des Vemurafenibarms und bei n=103 Patienten (36%) des Dacarbazinarms ein NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 1,844; 95% KI: 1,552; 2,191; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=218 Patienten (65%) und im Dacarbazinarm bei n=94 Patienten (33%) auf (RR: 1,975; 95% KI: 1,644; 2,373; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=21 Patienten (6%) und im Dacarbazinarm bei n=25 Patienten (9%) auf. NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig und traten im Vemurafenibarm bei n=8 Patienten (2%) und im Dacarbazinarm bei n=7 Patienten (2%) auf.

Eine häufig beobachtetes unerwünschtes Ereignis NCI-CTCAE Grad ≥3 der mit Vemurafenib behandelten Patienten war das cuSCC. Die Inzidenz betrug 19% und die Inzidenz der NCI-CTCAE Grad ≥3 Keratoakanthome betrug 11%. Mit Ausnahme von Morbus Bowen wurden die Studienärzte angewiesen, alle cuSCC, die im Zusammenhang mit der Studie NO25026 (BRIM3) auftraten, als Grad ≥3 zu klassifizieren.

Weitere häufige NCI-CTCAE Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse der Gruppe waren Rash (Hautausschlag), Arthralgien (Gelenkschmerzen), Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Erhöhung der γ -Glutamyltransferase (γ -GT). Die häufigste NCI-CTCAE Grad ≥ 3 unerwünschten Ereignisse der Dacarbazingruppe waren Neutropenie, Thrombozytopenie und Dyspnoe (NO25026 Safety Addendum, Seite 11 (58)).

Die Qualität der unerwünschten Ereignisse der NCI-CTCAE Grad 3 in Relation zur Schwere der Grunderkrankung, eines metastasierten malignen Melanoms, stellen keine für das Stadium der Erkrankung patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse dar. Die unerwünschten Ereignisse waren gut für die behandelnden Ärzte zu diagnostizieren und therapierbar.

Das häufigste NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignis in der Vemurafenibgruppe war eine pulmonale Embolie n=3 (<1%). Weitere sechs Patienten dieser Gruppe zeigten NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse aus der SOC: "respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen". Ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie dieser NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschten Ereignisse der SOC "respiratorische, thorakale und mediastinale Erkrankungen" konnte bislang nicht hergestellt werden. In der Fachinformation zu Vemurafenib wird lediglich Husten als Nebenwirkung dieser SOC angeführt. Die häufigsten NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschten Ereignisse der Dacarbazingruppe waren Neutropenie n=9 (3%), Verringerung der neutrophilen Granulozyten n=4 (1%) und Thrombozytopenie n=3 (<1%) Diese unerwünschten Ereignisse werden als häufige Nebenwirkungen in der Fachinformation zu Dacarbazin aufgeführt (35).

Die acht NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschten Ereignisse im Vemurafenibarm waren: allgemeine körperliche Verschlechterung, zerebrale Hirnblutung, Apoplexie, Metastasen im Nervensystem (ZNS), intrakranielle Tumorblutungen (Metastasenblutung/ Einbluten zerebralen Lungenentzündung, von Melanommetastasen), Suizid Aortenaneurysmablutung. Drei der NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschten Ereignisse wurden nachträglich nach dem Review des Studienberichts in Fortschreiten der Grunderkrankung geändert (allgemeine körperliche Verschlechterung, Metastasen im ZNS, zerebrale Hirnblutung). Bei keinem der NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschten Ereignisse konnte ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden. Die sieben NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschten Ereignisse im Dacarbazinarm waren zerebrale Blutungen, Dyspnoe, Pneumonie, Schock, Herzstillstand, kardiale Tamponade und kardiopulmonales Versagen.

Fazit/Interpretation: Die höhere Inzidenz NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse im Vemurafenibarm weist auf ein erhöhtes statistisches Risikoprofil der Vemurafenibtherapie im Vergleich zur Dacarbazintherapie in diesem Endpunkt hin. Insgesamt war die Inzidenz für NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse für eine hoch wirksame onkologische Therapie, wie sie die Vemurafenibtherapie darstellt, im Vergleich zu anderen ähnlich wirksamen onkologischen Therapien niedrig. Auch stellen die Qualität der unerwünschten Ereignisse in Relation zur Schwere der Grunderkrankung metastasiertes malignes Melanom keine für das Stadium der Erkrankung patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse dar. Diese unerwünschten Ereignisse waren gut für die behandelnden Ärzte zu diagnostizieren und symptomatisch gut therapierbar. In Bezug auf die Wirksamkeit war die Inzidenz der NCI-

CTCAE Grad 3 unerwünschten Ereignisse für Dacarbazin, relativ gesehen, hoch. Die Inzidenzen von NCI-CTCAE Grad 4 und 5 unerwünschten Ereignissen waren in beiden Studienarmen für eine hochwirksame onkologische Therapie, wie sie jedoch nur die Vemurafenibtherapie darstellt, sehr niedrig. Der statistische Vorteil in Bezug auf NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse des Vemurafenibarms egalisierte sich zum vierten Datenschnitt. Ein Zusammenhang der NCI-CTCAE Grad 4 und 5 unerwünschten Ereignisse zur Vemurafenibtherapie bestand nicht.

Es besteht in der Bewertung und Interpretation der Vemurafenibtherapie eine erhebliche Diskrepanz zwischen der statistischen Bewertung der NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse im Vergleich zur Dacarbazintherapie und der isoliert betrachteten Inzidenz der NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse der Vemurafenibtherapie.

Die Vemurafenibtherapie ist im Vergleich zur Dacarbazintherapie in Bezug auf die NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse statistisch unterlegen. Die Dacarbazintherapie stellt jedoch für das maligne metastasierte Melanom medizinisch keine wirksame onkologische Therapie dar. Vergleicht man die Nutzen-Risiko-Profile von Dacarbazin und Vemurafenib, so ist das Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib deutlich günstiger.

Der direkte Vergleich einer hochwirksamen onkologischen Therapie mit einer kaum wirksamen Therapie ohne Berücksichtigung des Nutzens ist aus unserer Sicht nicht zulässig.

Separat betrachtet ist die Inzidenz der NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse für die hochwirksame onkologische Vemurafenibtherapie sehr niedrig. Die Inzidenz von ca. 50% ist für eine Therapie einer malignen metastasierten Erkrankung ein sehr niedriger Wert.

Insgesamt betrachtet weist die geringe Inzidenz der NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse der Vemurafenibtherapie auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil dieser Substanz hin, welches hier in Bezug auf die NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse kurz zusammengefasst wird:

NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse:

- Die Qualität der unerwünschten Ereignisse in Relation zur Schwere der Grunderkrankung, eines metastasierten malignen Melanoms, stellen keine für das Stadium der Erkrankung patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse dar.
- Die unerwünschten Ereignisse waren gut für die behandelnden Ärzte zu diagnostizieren und therapierbar.

NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse:

- Niedrige Inzidenz für eine hochwirksame onkologische Therapie.
- Für die häufigsten NCI-CTCAE Grad 4 der Studie NO25026 (BRIM3) besteht kein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie.

NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte Ereignisse:

• Bei keinem unter der Vemurafenibtherapie aufgetretenen tödlichen unerwünschten Ereignisse konnte ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden.

Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurde bei n=110 Patienten (33%) des Vemurafenibarms und bei n=45 Patienten (16%) des Dacarbazinarms ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 2,052; 95% KI: 1,507; 2,793; p-Wert: <0,0001). Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar erhöhte sich die Inzidenz auf n=158 Patienten (47%) im Vemurafenibarm und auf n=53 Patienten (18%) im Dacarbazinarm (RR: 2,539; 95% KI: 1,941; 3,320; p-Wert: <0,0001).

Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse im Vemurafenibarm waren das cuSCC n=65 (19%) und das Keratoakanthom n=37 (11%). Bis auf das Zweitmelanom n=6 (2%), das Basalzellkarzinom n=5 (1%) und Rash n=4 (1%) betrug die Inzidenz aller anderen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse <1%. Anmerkung: cuSCC und das Keratoakanthom werden unter der entsprechenden SOC besprochen. In der Dacarbazingruppe trat keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse >1% auf.

Fazit/Interpretation: Für eine hochwirksame onkologische Therapie ist die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse für die Vemurafenibtherapie (33%) ein sehr guter Wert. Diese für den Patienten bedeutenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind in der Regel einfach zu diagnostizieren, gut zu behandeln (siehe entsprechende SOC) und reversibel und wurden auch vom G-BA am 6. September 2012 als behandelbar eingestuft. Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012, der nicht in die Beurteilung des G-BA eingegangen ist, sind auf der MedDRA-SOC-Ebene keine weiteren statistisch und medizinisch bedeutsamen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse hinzugekommen. Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der Meinung des G-BA an: "In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens" (10). In Bezug auf die Wirksamkeit war die Inzidenz der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse für Dacarbazin relativ gesehen hoch, auch wenn der absolute Wert gegenüber Vemurafenib statistisch signifikant niedriger war. Insgesamt weist die für eine onkologische Therapie relativ niedrige Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib hin.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 brachen im Vemurafenibarm n=19 (6%) und n=12 Patienten (4%) im Dacarbazinarm die Therapie wegen eines unerwünschten Ereignisses ab. Diese Werte waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 waren es n=24 Patienten (7%) im Vemurafenibarm und n=6 Patienten (2%) im Dacarbazinarm (RR: 3,407; 95% KI: 1,412; 8,218; p-Wert: 0,0064).

Der niedrigere Wert des vierten Datenschnitts im Dacarbazinarm erklärt sich durch das "Umkodieren" von sechs Patienten durch den weiteren Krankheitsverlauf in "Fortschreiten der Grunderkrankung" und "Tod".

Fazit/Interpretation: In beiden Therapiearmen bestand zum ersten Datenschnitt kein Unterschied in Bezug auf die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten. Für eine hochwirksame onkologische Therapie stellt eine durch unerwünschte Ereignisse hervorgerufene Therapieabbruchrate von 6% einen sehr guten Wert dar und bestätigt das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib. Wegen des "Umkodierens" von sechs Patienten im Dacarbazinarm kann der vierte Datenschnitt nicht in Bezug auf "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten", interpretiert werden. Ein größeres oder geringeres Risikopotential von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin besteht für diesen Endpunkt somit nicht.

Insgesamt war der Anteil der Patienten, die die Therapie abbrachen, im Dacarbazinarm nahezu doppelt so hoch wie im Vemurafenibarm. Der am häufigsten genannte Grund für den Therapieabbruch war Progression der Erkrankung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 war die Inzidenz von gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen in beiden Studienarmen statistisch nicht unterschiedlich. Im Vemurafenibarm traten bei n=213 Patienten (63%) gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auf, im Dacarbazinarm waren es n=182 Patienten (65%). Nausea (Übelkeit, n=115 (41%)), Emesis (Erbrechen, n=67 (24%)) und Obstipation (Verstopfung n=65 (23%) war häufiger im Dacarbazinarm, Diarrhö (Durchfall n=84 (25%) war häufiger im Vemurafenibarm. Auch zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 waren die Inzidenzen der gastrointestinalen Nebenwirkungen zwischen den beiden Therapiearmen ausgeglichen, sie betrug im Vemurafenibarm n=251 (74%) und im Dacarbazinarm n=197 (69%). Es ist kein qualitativ unerwünschtes Ereignis aufgetreten, bei dem ein Zusammenhang Vemurafenibtherapie hergestellt werden konnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich nicht.

Fazit/Interpretation: In beiden Therapiearmen war die Inzidenz gastrointestinaler Nebenwirkungen statistisch ausgeglichen und für eine onkologische Therapie niedrig. Auch in der medizinischen Gesamtbetrachtung der statistischen Unterschiede von einzelnen SOC-Unterklassen in Bezug auf die medizinische Bedeutung für den Therapieverlauf und in Bezug auf Patientenrelevanz ließen sich keine Unterschiede zwischen den Therapiearmen ableiten. Insgesamt stellten die gastrointestinalen Nebenwirkungen in der Studie NO25026 (BRIM3) kein medizinisch bedeutsames Problem dar.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes

In der Studie NO25026 (BRIM3) traten bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 bei n=302 Patienten (90%) im Vemurafenibarm Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes auf, im Dacarbazinarm waren es n=53 (19%) (RR: 4,782; 95% KI: 3,742; 6,112; p-Wert: <0,0001). Im Vemurafenibarm traten insbesondere Rash (Ausschlag,

n=121 (36%)), Alopezie (Haarausfall, n=117 (35%)), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (n=101 (30%), Pruritus (Juckreiz, n=74 (22%)), Hyperkeratose (übermäßige Verhornung der Haut, n=67 (20%)) und Xerodermie (trockene Haut, n=54 (16%)) auf. Im Dacarbazinarm betrugen die Inzidenzen für Rash (Ausschlag, n=3 (1%)), Alopezie (Haarausfall, n=6 (2%)), Lichtempfindlichkeitsreaktionen (n=10 (4%)), Pruritus (Juckreiz, n=4 (1%)), Hyperkeratose (übermäßige Verhornung der Haut, n=0 (0%)) und Xerodermie (trockene Haut, n=3 (1%)). Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 wurden bei n=323 Patienten (96%) im Vemurafenibarm Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes dokumentiert, im Dacarbazinarm waren es n=74 (26%) (RR: 3,717; 95% KI: 3,051; 4,529; p-Wert: <0,0001). Es ist kein qualitativ neues unerwünschtes Ereignis aufgetreten, bei dem ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden konnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich nicht.

Fazit/Interpretation: Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus den SOC "Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes" war im Vemurafenibarm statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Dacarbazinarm. Diese relevanten unerwünschten Ereignisse sind für den Patienten sicherlich belastend. Die unerwünschten Ereignisse dieser SOC sind unter einer konsequenten dermatologischen Überwachung, unter der die Patienten stehen, leicht zu diagnostizieren, therapierbar und heilen in der Regel aus. Traten Rash oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen unter der Vemurafenibtherapie auf, so ließen sich diese in der Regel durch Dosisreduktion von Vemurafenib klinisch beherrschen (Risk-Management-Plan (RMP) 6.0 (59)). Lichtempfindlichkeitsreaktionen können zusätzlich klinisch einfach durch entsprechendes Sonnenverhalten, Kleidung und eine Sonnenschutzereme mit hohem Lichtschutzfaktor (insbesondere ist hier auf einen hohen UVA-Schutz zu achten) vermieden werden. Unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung des metastasierten Melanoms, des Ergebnisses von Vemurafenib für den Endpunkt "Gesamtüberleben" und der unbefriedigenden Wirksamkeit von Dacarbazin stellen die unerwünschten Ereignisse dieser SOC aus der medizinisch-wissenschaftlichen Sichtweise keine Einschränkung des Nutzen-Risiko-Profils von Vemurafenib dar.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 traten bei n=213 Patienten (63%) im Vemurafenibarm und bei n=142 Patienten (50%) im Dacarbazinarm allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort auf. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant unterschiedlich (RR: 1,259; 95% KI: 1,093; 1,450; p-Wert: 0,0014). Während der Vemurafenibtherapie zeigten n=112 Patienten (33%) Abgeschlagenheit, n=59 Patienten (18%) Pyrexie (Fieber) und n=50 Patienten (15%) periphere Ödeme, im Dacarbazinarm waren es n=87 Patienten (31%), die Abgeschlagenheit, n=25 Patienten (9%), die Pyrexie (Fieber) und n=13 Patienten (5%), die periphere Ödeme zeigten. Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 wurden bei n=269 Patienten (80%) im Vemurafenibarm und bei n=162 Patienten (56%) im Dacarbazinarm unerwünschte Ereignisse dieser SOC dokumentiert (RR: 1,414; 95% KI: 1,261; 1,586; p-Wert: <0,0001), die Werte in den Therapiearmen änderten sich nur unwesentlich. Es ist kein qualitativ neues unerwünschtes Ereignis aufgetreten, bei

dem ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden konnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich nicht.

Fazit/Interpretation: Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC "Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort" war im Vemurafenibarm statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Dacarbazinarm. Die beiden häufigsten in der NO25026 (BRIM3)-Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dieser SOC "Abgeschlagenheit" und "Pyrexie (Fieber)" stellen typische Begleitreaktionen einer wirksamen onkologischen Therapie dar und führen aus der medizinisch-wissenschaftlichen Sichtweise zu keiner Einschränkung des Nutzen-Risiko-Profils von Vemurafenib.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs und Knochenerkrankungen

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 traten bei n=225 Patienten (67%) im Vemurafenibarm und bei n=67 Patienten (24%) im Dacarbazinarm Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (RR: 2,818; 95% KI: 2,257; 3,520; p-Wert: <0,0001). Arthralgien (Gelenkschmerzen) n=165 (49%) und Extremitätenschmerz n=45 (13%) waren die beiden am häufigsten dokumentierten unerwünschten Ereignisse dieser SOC im Vemurafenibarm. Im Dacarbazinarm traten Arthralgien bei n=9 (3%) und Extremitätenschmerz bei n=17 (6%) der Patienten auf. Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 wurden bei n=267 Patienten (79%) im Vemurafenibarm und bei n=85 Patienten (30%) im Dacarbazinarm unerwünschte Ereignisse dieser SOC dokumentiert (RR: 2,675; 95% KI: 2,220; 3,224; p-Wert: <0,0001). Die Werte in den Therapiearmen änderten sich nur unwesentlich. Es ist kein qualitativ neues unerwünschtes Ereignis aufgetreten, bei dem ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden konnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich nicht. Treten Arthralgien unter der Vemurafenibtherapie auf, lassen sie sich einfach durch Dosisreduktion klinisch beherrschen (RMP 6.0 (59)) oder symptomatisch durch eine kurze Pharmakotherapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wie z.B. selektiven COX2-Inhibitoren behandeln.

Fazit/Interpretation: Der Anteil der Patienten mit unerwünschte Ereignissen aus den Systemorganklasse "Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen" war im Vemurafenibarm statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Dacarbazinarm. Die beiden häufigsten in der Studie NO25026 (BRIM3) aufgetretenen unerwünschten Ereignisse dieser SOC "Arthralgie (Gelenkschmerzen)" und "Extremitätenschmerz" sind sicherlich für den Patienten unangenehm. Diese unerwünschten Ereignisse stellen aber aus medizinischwissenschaftlicher Sicht keine Einschränkung des Nutzen-Risiko-Profils von Vemurafenib dar. Sie sind sicher zu diagnostizieren, einfach zu behandeln und heilen folgenlos für den Patienten aus.

Erkrankungen des Nervensystems

Unerwünschte Ereignisse der SOC "Erkrankungen des Nervensystems" waren im Vemurafenibarm n=152 (45%) gegenüber dem Dacarbazinarm n=67 (24%) statistisch signifikant erhöht (RR: 1,904; 95% KI: 1,498; 2,420; p-Wert: <0,0001). Das häufigste

unerwünschte Ereignis dieser SOC war "Kopfschmerzen", welches im Vemurafenibarm bei n=72 (21%) und im Dacarbazinarm bei n=26 (9%) vorkam. Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 wurden bei n=215 Patienten (64%) im Vemurafenibarm und bei n=77 Patienten (27%) im Dacarbazinarm unerwünschte Ereignisse dieser SOC dokumentiert (RR: 2,378; 95% KI: 1,933; 2,926; p-Wert: <0,0001). Die Werte in den Therapiearmen änderten sich nur unwesentlich. Es ist kein qualitativ neues unerwünschtes Ereignis aufgetreten, bei dem ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden konnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich nicht.

Fazit/Interpretation: Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC "Erkrankungen des Nervensystems" war im Vemurafenibarm statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Dacarbazinarm. Das häufigste in der Studie NO25026 (BRIM3) aufgetretene unerwünschte Ereignis dieser SOC "Kopfschmerzen" stellt aus medizinischwissenschaftlicher Sichtweise keine Einschränkung des Nutzen-Risiko-Profils von Vemurafenib dar, da Kopfschmerzen einfach durch Paracetamol oder NSAR behandelbar waren. Es kam zu keinen medizinischen Folgeschäden.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

In der Studie NO25026 (BRIM3) traten bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 bei n=144 Patienten (43%) im Vemurafenibarm gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen auf, im Dacarbazinarm waren es n=25 (9%) (RR: 4,834; 95% KI: 3,260; 7,169; p-Wert: <0,0001). Die Inzidenzen der fünf häufigsten unerwünschten Ereignisse dieser SOC im Vemurafenibarm waren: Hautpapillome n=62 (18%), cuSCC n=40 (12%), Keratoakanthom n=27 (8%), seborrhoische Keratose n=24 (7%) und melanozytärer Nävus n=14 (4%). Die Inzidenzen dieser Hauttumoren waren im Dacarbazinarm vernachlässigbar. Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 wurden bei n=207 Patienten (61%) im Vemurafenibarm und bei n=30 Patienten (10%) im Dacarbazinarm unerwünschte Ereignisse dieser SOC dokumentiert (RR: 5,876; 95% KI: 4,145; 8,331; p-Wert: <0,0001). Die Inzidenzen der fünf häufigsten unerwünschten Ereignisse waren: Hautpapillome n=96 (28%), cuSCC n=65 (19%), Keratoakanthom n=37 (11%), seborrhoische Keratose n=44 (13%) und melanozytärer Nävus n=33 (10%). Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich, bis auf die zu erwartenden höheren Inzidenzen, nicht.

Die Behandlung mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Vemurafenib, ist mit der Entwicklung von cuSCC und Keratoakanthomen assoziiert. Die Analyse dieser Neoplasien hat gezeigt, dass diese sekundären Tumoren nicht die gleichen Mutationen wie die primären Tumoren tragen, was auf eine *de novo* Pathogenese hindeutet. Aufgrund der hohen Prävalenz dieser Tumoren benötigen die Patienten ein engmaschige dermatologische Überwachung (RMP 6.0 (59)).

Fazit/Interpretation: kutanes Plattenepithelkarzinom (cuSCC)

Das cuSCC war der häufigste Zweittumor, der im Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie aufgetreten ist. Im Verlauf der Vemurafenibtherapie werden die

Patienten routinemäßig dermatologisch untersucht. Das Auftreten dieses Tumors ist für den behandelnden Arzt mit einer hohen Sensibilität bei geringer Spezifität klinisch einfach zu diagnostizieren. Das cuSCC tritt darüber hinaus in einem speziellen Zeitfenster bevorzugt um die 7./8. Therapiewoche auf. Mit Ausnahme von Morbus Bowen, wurden die Studienärzte angewiesen, alle cuSCC, die im Zusammenhang mit der Studie NO25026 (BRIM3) auftraten, als Grad ≥3 zu klassifizieren. Daher ist die statistische Einordnung der Inzidenz des cuSCC in der Studie NO25026 (BRIM3) mit methodischen Schwierigkeiten verbunden, auch wenn die Inzidenz im Vergleich zur Dacarbazintherapie statistisch deutlich erhöht war. Die Mehrzahl dieser durch einfache Exzision operativ leicht entfernbaren Läsionen, die von einem unabhängigen zentralen dermatopathologischen Labor untersucht wurden, wurde als SCC vom Subtyp Keratoakanthom oder als SCC mit gemischten Keratoakanthom-Merkmalen (52%) klassifiziert. Die meisten als "sonstige" (43%) klassifizierten Läsionen waren gutartige Hautläsionen (z.B. Verruca vulgaris, aktinische Keratose, benigne Keratose, Zyste/gutartige Zyste). Das cuSCC trat gewöhnlich früh im Behandlungszyklus auf, im Median mit einer Zeit von sieben bis acht Wochen bis zum ersten Auftreten. Jede verdächtige Hautläsion wird behandelt. Bei Patienten, die cuSCC entwickeln, wird empfohlen, die Behandlung ohne Dosisanpassung fortzuführen (1). Das cuSCC stellt für Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom in Relation zur Schwere der Grunderkrankung kein für das Stadium der Erkrankung patientenrelevantes unerwünschtes Ereignis dar. Die Entfernung dieser Hautläsionen ist für den Patienten unangenehm und mit einem zusätzlichen Zeitaufwand verbunden, aus medizinischer Sicht jedoch führt das Auftreten des cuSCC nicht zu einer Einschränkung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vemurafenib.

Nicht-kutanes Plattenepithelkarzinom (nicht-cuSCC)

Das Auftreten des nicht-cuSCC wird als identifiziertes potentielles Risiko für Vemurafenib im RMP 6.0 beschrieben. Bislang sind in klinischen Studien insgesamt zwei Fälle von nicht-cuSCC beschrieben worden (EU-RMP Version 6.0 Seite 64 (59)). Beide Fälle befanden sich in der Studie NO25026 (BRIM3). Die klinischen Daten dieser beiden Fälle reichten bislang nicht aus, um einen Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie herzustellen. Das Auftreten des nicht-cuSCC befindet sich weiterhin in der Pharmakovigilanzüberwachung.

Neue primäre Melanome

Das Auftreten von Zweitmelanomen wurde in klinischen Studien berichtet. Die Fälle wurden durch Exzision behandelt und die Patienten setzten die Behandlung ohne Dosisanpassung fort. Die Entfernung dieser Hautläsionen ist für den Patienten unangenehm und mit einem zusätzlichen Zeitaufwand verbunden, aus medizinischer Sicht jedoch führt das Auftreten neuer primärer Melanome nicht zu einer Einschränkung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vemurafenib.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Unerwünschte Ereignisse der SOC "Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen" waren im Vemurafenibarm n=74 (22%) gegenüber dem Dacarbazinarm n=33 (12%) statistisch signifikant erhöht (RR: 1,882; 95% KI: 1,289; 2,748; p-Wert: 0,0011). Das häufigste unerwünschte Ereignis dieser SOC war verminderter Appetit, welches im Vemurafenibarm

bei n=53 (16%) und im Dacarbazinarm bei n=20 (7%) Patienten vorkam. Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 wurden bei n=107 Patienten (32%) im Vemurafenibarm und bei n=39 Patienten (14%) im Dacarbazinarm unerwünschte Ereignisse dieser SOC dokumentiert (RR: 2,337; 95% KI: 1,678; 3,254; p-Wert: <0,0001). Die Werte in den Therapiearmen änderten sich nur unwesentlich. Es ist kein qualitativ neues unerwünschtes Ereignis aufgetreten, bei dem ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden konnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich nicht.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In der Studie NO25026 (BRIM3) traten bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 bei n=32 Patienten (10%) im Vemurafenibarm Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems auf, im Dacarbazinarm waren es n=51 (18%) (RR: 0,527; 95% KI: 0,349; 0,796; p-Wert: 0,0023). Im Dacarbazinarm waren Neutropenien n=32 (11%) und Thrombozytopenien n=14 (5%) statistisch signifikant erhöht Vemurafenibarm, in dem bei n=2 (0,3%) Patienten eine Neutropenie und bei n=4 (1%) eine Thrombozytopenie dokumentiert wurde. Eine Anämie wurde in gleicher Häufigkeit in beiden Therapiearmen diagnostiziert: n=17 (5%) im Vemurafenibarm und n=15 (5%) im Dacarbazinarm. Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 wurden bei n=53 Patienten (16%) im Vemurafenibarm unerwünschte Ereignisse dieser SOC dokumentiert, im Dacarbazinarm waren es n=60 (21%) (RR: 0,752; 95% KI: 0,539; 1,051; p-Wert: 0,0951). Es ist kein qualitativ neues unerwünschtes Ereignis aufgetreten, bei dem ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden konnte. Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib in dieser SOC änderte sich nicht.

Fazit/Interpretation: Der Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen aus der SOC "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" war im Dacarbazinarm statistisch signifikant erhöht gegenüber dem Vemurafenibarm. Neutropenien traten hauptsächlich im Dacarbazin- und nur in Einzelfällen im Vemurafenibarm auf. Neutropenien kommen im Rahmen einer onkologischen Therapie häufig vor. Die Inzidenz dieser SOC in der Studie NO25026 (BRIM3) war für eine onkologische Therapie niedrig. Sofern keine Infektion vorliegt (febrile Neutropenie) besitzen Neutropenien keine Patientenrelevanz. Febrile Neutropenien traten im Dacarbazinarm nicht gehäuft auf. Daher lässt sich aus diesen Ergebnissen der SOC "Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems" kein klinisch bedeutender Vorteil für die Vemurafenibtherapie gegenüber der Dacarbazintherapie ableiten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (schwerwiegend oder nicht schwerwiegend) werden in einer klinischen Prüfung unerwünschte Ereignisse definiert, bei denen auf Grund der präklinischen und frühen klinischen Erkenntnisse ein medizinischwissenschaftlicher Zusammenhang mit dem Prüfpräparat (hier Vemurafenib) vermutet wird oder deren Zusammenhang bereits nachgewiesen worden ist. Bei diesen unerwünschten Ereignissen besteht ein medizinischer-wissenschaftlicher Grund für eine besondere Arzneimittel-Sicherheitsüberwachung. Dieses wichtige Instrument der Arzneimittelsicherheit dient vor allem der Aufmerksamkeitssteigerung der Studienärzte für diese unerwünschten

Ereignisse und liefert wichtige Informationen zur Pharmakovigilanz eines in der klinischen Prüfung befindlichen Arzneimittels. In der Studie NO25026 (BRIM3) Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgien (Gelenkschmerzen), Fatigue (Abgeschlagenheit), Leberfunktionsstörungen und Torsade de pointes/OT-Verlängerung als "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" vor Beginn der Studie definiert. Während der Durchführung der Studie wurden das cuSCC und Rash zusätzlich aufgenommen. Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 traten bei n=302 Patienten (90%) im Vemurafenibarm statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse auf. Obwohl speziell diese unerwünschten Ereignisse nicht für den Dacarbazinarm definiert wurden, traten bei n=134 (48%) der Patienten diese unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse auf (RR: 1,892; 95% KI: 1,665; 2,149; p-Wert: <0,0001). Bis zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 waren es im Vemurafenibarm n=328 (97%) und im Dacarbazinarm n=157 (55%).

Fazit/Interpretation: Das cuSCC, Rash (Hautausschlag), Arthralgie (Gelenkschmerzen) und Fatigue (Abgeschlagenheit) werden bei den entsprechenden SOC besprochen.

Leberfunktionsstörungen

Die Inzidenz von Leberfunktionsstörungen war im Vemurafenibarm n=59 (18%) zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 statistisch signifikant gegenüber dem Dacarbazinarm erhöht n=13 (5%). Zum vierten Datenschnitt am 1. Februar 2012 war die Inzidenz n=86 (26%) im Vemurafenibarm gegenüber n=18 (6%) im Dacarbazinarm statistisch signifikant erhöht. Es traten drei NCI-CTCAE Grad 4 Ereignisse und kein Grad 5 Ereignis im Vemurafenibarm auf. Die häufigsten Ereignisse unter der Vemurafenibtherapie waren Erhöhung der alkalischen Phosphatase n=32 (9,5%), Erhöhung des Bilirubins n=29 (8,6%), Erhöhung der Aminotransferase n=28 (8,3%) und Erhöhung der γ -Glutamyltransferase (γ -GT) bei n=23 (6,8%). In der medizinischen Gesamtbetrachtung stellten die Leberfunktionsstörungen keine Einschränkung des Nutzen-Risiko-Profils von Vemurafenib dar. Treten Leberfunktionsstörungen auf, lassen sie sich durch Dosisreduktion klinisch einfach beherrschen (RMP 6.0 (59)).

Torsade de pointes/QTc-Verlängerung

Torsade de pointes/QTc-Verlängerung wurden nicht als bedeutendes Therapierisiko der Vemurafenibtherapie bestätigt. QTc-Verlängerungen traten bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 bei n=28 (8%) häufiger im Vemurafenibarm auf als im Dacarbazinarm n=16 (6%). Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant. Bis zum vierten Datenschnitt traten bei n=48 (14%) der Patienten QTc-Verlängerung im Vemurafenibarm und n=18 (6%) im Dacarbazinarm auf. Bei keinem Vemurafenibpatienten ist ein NCI-CTCAE Grad 4 oder Grad 5 Ereignis aufgetreten. Bei keinem Studienpatienten der Studie NO25026 (BRIM3) wurde eine "Torsade de pointes" diagnostiziert. In einer offenen, unkontrollierten Phase II-Studie mit 132 Patienten (NP22657) zeigten die Patienten eine expositionsabhängige QTc-Verlängerung. Die mittlere QTc-Wirkung blieb über den ersten Behandlungsmonat hinaus stabil bei 12-15 ms, wobei die größte mittlere QTc-Verlängerung (15,1 ms; oberes 95% KI: 17,7 ms) innerhalb der ersten sechs Monate beobachtet wurde (n=90 Patienten). Bei zwei

Patienten (1,5%) traten behandlungsbedingt absolute QTc-Werte>500 ms (CTC-Grad 3) auf, und nur bei einem Patienten (0,8%) trat eine QTc-Veränderung von >60 ms zum Ausgangswert auf (1). Da eine Vielzahl an Arzneimitteln wie Vemurafenib potentiell Torsade de pointes/QTc-Verlängerungen auslösen können, werden diese unerwünschten Ereignisse weiterhin im Rahmen der Pharmakovigilanz-Überwachung in unserer Safety-Datenbank dokumentiert. Bislang kam es unter der Vemurafenibtherapie nicht zu klinisch bedeutenden Torsade de pointes/QTc-Verlängerungen. Treten QTc-Verlängerungen unter der Vemurafenibtherapie auf, lassen sie sich einfach durch Dosisreduktion klinisch beherrschen (RMP 6.0 (59)).

Gesamt-Fazit/Interpretation unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Die deutliche statistische signifikante Überlegenheit des Dacarbazinarms in dieser Kategorie war zu erwarten, da die "Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse" speziell für Vemurafenib definiert wurden. Die Aufnahme des cuSCC und von Rash (Ausschlag) nach Studienbeginn als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erbrachte wichtige Erkenntnisse bei der medizinisch-wissenschaftlichen Einordnung dieser unerwünschten Ereignisse (siehe dort). Diese unerwünschten Ereignisse sind durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren und heilen unter Berücksichtigung der Schwere der Grunderkrankung folgenlos aus oder sind klinisch von untergeordneter Bedeutung (medizinisch-wissenschaftliche Begründung siehe entsprechende SOC).

Kommentierung der Nebenwirkungen der Cross-over-Patienten

Die Darstellung der Cross-over-Patienten erfolgt aus Vollständigkeitsgründen. Eine medizinisch-wissenschaftliche Einordnung der Cross-over-Patienten und eine vergleichende Beurteilung und Zuordnung der auftretenden unerwünschten Ereignisse ist systematisch für alle unerwünschten Ereignisse nicht möglich. Insgesamt traten Vemurafenib assoziierte unerwünschte Ereignisse nach Therapiewechsel auf. Die Cross-over-Patienten wurden ausführlich über die statistisch erhöhten unerwünschten Ereignisse im Vemurafenibarm aufgeklärt. 83 der noch lebenden ursprünglich 282 Dacarbazinpatienten entschieden sich aus dem Dacarbazinarm in den Vemurafenibarm zu wechseln. Eine abschließende medizinischwissenschaftliche Interpretation dieser Cross-over-Patienten ist nicht möglich. Diese hohe Anzahl der Cross-over-Patienten zeigt, dass in der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung eines jeden Einzelnen dieser Patienten der Nutzen der Vemurafenibtherapie deutlich im Vordergrund stand.

Darstellung der Sicherheitsdaten von Vemurafenib aus Erkenntnissen nach der Markteinführung

Nach der Markteinführung von Vemurafenib (IBD-International-Birth-Day) am 17. August 2011 wurden weltweit bis zum 16. Februar 2013 geschätzte 9.655 Patienten mit Vemurafenib behandelt. (PSUR (PBRER) vemurafenib - 17th Aug. 2012 to 16th Feb. 2013 - F. Hoffmann-La Roche LTD). Das Sicherheitsprofil von Vemurafenib änderte sich nach Markteinführung nur unwesentlich. Die Referenz-Sicherheits-Information von Vemurafenib, das "Core Data Sheet" (CDS) änderte sich in dem letzten Berichtsintervall des Periodic-Benefit-Risk-Evaluation-Report nicht.

Folgende sicherheitsrelevante Informationen zu Vemurafenib sind nach Einreichung des Value Dossiers zur Vollständigkeitsprüfung hinzugekommen. Aktueller Rote Hand Brief vom 30. August 2013:

Verbindung stehen, führen. Hier kam es bei einem Patienten mit metastasiertem Melanom und einer bisher nicht erkannten Leukämie mit einer NRAS G12R Mutation, die nicht in den Melanomzellen auftrat, zur Exazerbation der Leukämie (60, 61).

Weiterhin ist unter der Vemurafenibtherapie das Risiko für Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) erhöht. Bei aktuell 14.000 mit Vemurafenib behandelten Patienten (geschätzter Wert, Stand: 01. September 2013) trat das DRESS-Syndrom bei 12 Patienten auf. Es wurden keine tödlichen Fälle berichtet. Bei der Mehrheit der Patienten wurde Vemurafenib abgesetzt, ein Teil der Patienten wurde mit systemischen Steroiden behandelt und es kam zu einer entsprechenden Verbesserung oder einem Rückgang der Symptome (61).

Auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib haben diese beiden sehr seltenen unerwünschten Ereignisse keinen Einfluss.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 22: Meta-Analyse für < Endpunkt xxx> aus RCT; < zu bewertendes Arzneimittel> versus < Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.

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

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

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

Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung:

- Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere)
- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)

Subgruppen auf der Basis weiterer Patientencharakteristika:

- Alter bei Randomisierung ($<65, \ge65$) und ($<40, 41-54, 55-64, 65-74, \ge75$)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Subgruppen auf der Basis des BRAF-V600 Mutationsstatus. Im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung von Vemurafenib vom 17. Februar 2012 werden die Subgruppenanalysen aufgrund neu verfügbarer Daten bezüglich des Mutationsstatus (V600E bzw. V600 nichtE) erweitert und entsprechend abgebildet.

Die Subgruppen Rasse (weiß, nicht-weiß) und Hirnmetastasen (nein, ja) werden aufgrund der geringen Patientenanzahl in den Gruppen "Rasse: nicht-weiß" bzw. "Hirnmetastasen: ja" nicht ausgewertet (18).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyen werden für die Endpunkte

Gesamtüberleben

- Datenschnitt 30. Dezember 2010
- Datenschnitt 31. März 2011 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 31. März 2011 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 03. Oktober 2011 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 03. Oktober 2011 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 20. Dezember 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 20. Dezember 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)

Progressionsfreies Überleben

- Datenschnitt 30. Dezember 2010
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)

Beste Gesamtansprechrate

- Datenschnitt 30. Dezember 2010
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)

Unerwünschte Ereignisse

- Datenschnitt 30. Dezember 2010
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)
- Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten) dargestellt.

Gesamtüberleben - Hazard Ratio

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

Tabelle 4-63: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	lomisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,44 [0,20; 0,93]	0,0283
Westeuropa	405	0,33 [0,20; 0,53]	<0,0001
Australien/Neuseeland	77	0,59 [0,20; 1,78]	0,3449
Andere	18	0,00 [0,00; -]	0,1466
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	457	0,31 [0,18; 0,54]	<0,0001
1	215	0,42 [0,25; 0,72]	0,0011
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,53 [0,07; 3,76]	0,5157
M1a	74	0,31 [0,07; 1,47]	0,122
M1b	126	0,91 [0,33; 2,52]	0,8506
M1c	439	0,32 [0,21; 0,50]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	233	0,64 [0,29; 1,38]	0,2491
LDH bei Randomisierung			
normal	390	0,37 [0,19; 0,69]	0,0013
erhöht	282	0,36 [0,22; 0,57]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	512	0,40 [0,25; 062]	< 0,0001
≥65	160	0,33 [0,16; 0,67]	0,0014
<40	117	0,53 [0,23; 1,23]	0,1339
41-54	225	0,25 [0,12; 0,55]	0,0002
55-64	170	0,47 [0,22; 0,99]	0,0417
65-74	110	0,12 [0,03; 0,47]	0,0004
≥75	50	0,60 [0,23; 1,55]	0,2764

Gesamtüberleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	293	0,49 [0,28; 0,86]	0,0115
männlich	379	0,30 [0,18; 0,51]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	595	0,40 [0,27; 0,60]	<0,0001
V600 nichtE	75	0,11 [0,02; 0,54]	0,001
LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: l	Eastern Cooperative Oncol	ogy Group; KI: Konfidenzintervall; -:	nicht erreicht

Der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib wurde über alle Subgruppen hinweg beobachtet. In allen Fällen beinhaltete das 95% KI des Hazard Ratio der Subgruppen den Schätzer für das Hazard Ratio der Gesamtpopulation (Hazard Ratio = 0,37). Wie zu erwarten, war das 95% KI der Subgruppen mit wenig Patienten und Todesfällen größer.

Tabelle 4-64: Interaktionstests nach Subgruppen (Gesamtüberleben)

Subgruppe	Gesamtüberleben p-Wert ^a	Subgruppendefinition
Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungs	faktoren für die Randomisie	rung
Geographische Region	0,5332	Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, Andere
ECOG Performance Status	0,6391	0 oder 1
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,4088	Nicht resezierbares Stadium IIIC/ M1a/ M1b/ M1c
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,1745	Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b/ M1c
LDH-Wert bei Randomisierung	0,8038	Normal, Erhöht
Subgruppen auf der Basis weiterer Patientench	harakteristika	
Altersklassen (≤40; 41-54; 55-64; 65-74; ≥75)	0,1739	≤40; 41-54; 55-64; 65-74; ≥75
Altersklassen (<65; ≥65)	0,0422 ^b	<65;≥65
Geschlecht	0,2183	Männlich, Weiblich
BRAF-Mutationsstatus	0,3147	V600E, V600 nichtE

a: Neu hinzugefügt wurde der Interaktionstest für den BRAF-Mutationsstatus. Die Ergebnisse der weiteren Interaktionstests entsprechen jenen des Nutzendossiers vom 17. Februar 2012. Alle Werte für den ersten Datenschnitt finden sich in Modul 5. b: Der Interaktionstest für die Altersklassen ist "borderline"-signifikant. Dies ist eine mögliche Folge von multiplem Testen oder den unbalancierten Subgruppengrößen (<65 N = 512 vs. ≥65 N = 160)

LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 31. März 2011, ohne Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 31. März 2011 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)				
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	omisierung		
Region				
Nordamerika	172	0,56 [0,32; 0,97]	0,0338	
Westeuropa	408	0,40 [0,28; 0,58]	<0,0001	
Australien/Neuseeland	77	0,71 [0,31; 1,67]	0,4461	
Andere	18	0,33 [0,03; 3,23]	0,3176	
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung			
0	459	0,43 [0,29; 0,65]	<0,0001	
1	216	0,52 [0,35; 0,77]	0,0009	
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	ınd Metastasierung	g bei Randomisierung		
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,32 [0,08; 1,34]	0,1009	
M1a	74	0,54 [0,19; 1,50]	0,2285	
M1b	127	0,77 [0,36; 1,65]	0,503	
M1c	441	0,41 [0,30; 0,57]	<0,0001	
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	0,63 [0,36; 1,09]	0,0981	
LDH bei Randomisierung				
normal	391	0,46 [0,29; 0,75]	0,0011	
erhöht	284	0,43 [0,30; 0,62]	<0,0001	
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharakter	ristika		
Alter bei Randomisierung				
<65	514	0,55 [0,40; 0,76]	0,0002	
≥65	161	0,27 [0,15; 0,49]	<0,0001	
<40	118	0,54 [0,28; 1,04]	0,0624	
41-54	225	0,47 [0,28; 0,77]	0,0025	
55-64	171	0,68 [0,38; 1,20]	0,1801	
65-74	111	0,18 [0,07; 0,46]	<0,0001	
≥75	50	0,43 [0,20; 0,95]	0,0296	
Geschlecht				
weiblich	294	0,57 [0,37; 0,87]	0,0082	
männlich	381	0,39 [0,27; 0,58]	<0,0001	

Gesamtüberleben - Datenschnitt 31. März 2011 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert	
598	0,49 [0,37; 0,67]	<0,0001	
75	0,24 [0,10; 0,61]	0,0012	
]	Anzahl 598	Anzahl Hazard Ratio [95% KI] 598 0,49 [0,37; 0,67]	

Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 31. März 2011, mit Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 31. März 2011 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)				
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	lomisierung		
Region				
Nordamerika	172	0,53 [0,31; 0,92]	0,0224	
Westeuropa	408	0,39 [0,27; 0,56]	<0,0001	
Australien/Neuseeland	77	0,63 [0,27; 1,45]	0,2733	
Andere	18	0,33 [0,03; 3,23]	0,3176	
ECOG Performance Status bei Random	isierung			
0	459	0,41 [0,27; 0,62]	<0,0001	
1	216	0,49 [0,33; 0,72]	0,0003	
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	und Metastasierun	g bei Randomisierung		
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,30 [0,07; 1,27]	0,0827	
M1a	74	0,49 [0,17; 1,38]	0,1682	
M1b	127	0,74 [0,35; 1,58]	0,4357	
M1c	441	0,39 [0,28; 0,55]	<0,0001	
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	0,59 [0,34; 1,03]	0,0619	
LDH bei Randomisierung				
normal	391	0,44 [0,27; 0,70]	0,0004	
erhöht	284	0,41 [0,28; 0,58]	< 0,0001	

Gesamtüberleben - Datenschnitt 31. März 2011 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakter	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,52 [0,38; 0,72]	<0,0001
≥65	161	0,26 [0,14; 0,47]	<0,0001
<40	118	0,54 [0,28; 1,04]	0,0603
41-54	225	0,44 [0,26; 0,73]	0,001
55-64	171	0,63 [0,36; 1,12]	0,1157
65-74	111	0,17 [0,07; 0,45]	<0,0001
≥75	50	0,41 [0,19; 0,90]	0,0199
Geschlecht			
weiblich	294	0,56 [0,37; 0,86]	0,0065
männlich	381	0,36 [0,25; 0,54]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,47 [0,35; 0,64]	<0,0001
V600 nichtE	75	0,23 [0,09; 0,57]	0,0006

Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 03. Oktober 2011, ohne Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 03. Oktober 2011 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)				
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Stratif	fizierung für die Rand	lomisierung		
Region				
Nordamerika	172	0,74 [0,48; 1,13]	0,1642	
Westeuropa	408	0,61 [0,46; 0,80]	0,0004	
Australien/Neuseeland	77	0,95 [0,52; 1,74]	0,8614	
Andere	18	0,34 [0,04; 3,00]	0,3048	
ECOG Performance Status bei Rar	domisierung			
0	459	0,69 [0,52; 0,92]	0,0101	
1	216	0,62 [0,45; 0,86]	0,0038	

Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,41 [0,13; 1,36]	0,1335
M1a	74	1,16 [0,53; 2,52]	0,7168
M1b	127	1,04 [0,61; 1,80]	0,8751
M1c	441	0,57 [0,45; 0,74]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	0,94 [0,62; 1,42]	0,7721
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,72 [0,52; 1,00]	0,0513
erhöht	284	0,57 [0,43; 0,76]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,72 [0,56; 0,92]	0,0096
≥65	161	0,50 [0,32; 0,77]	0,0012
<40	119	0,65 [0,39; 1,07]	0,088
41-54	224	0,71 [0,48; 1,04]	0,0756
55-64	171	0,82 [0,53; 1,27]	0,3721
65-74	111	0,56 [0,32; 0,98]	0,0402
≥75	50	0,35 [0,17; 0,72]	0,0026
Geschlecht			
weiblich	294	0,78 [0,56; 1,09]	0,1411
männlich	381	0,60 [0,45; 0,80]	0,0004
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,70 [0,56; 0,88]	0,0022
V600 nichtE	75	0,49 [0,25; 0,96]	0,0335

Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 03. Oktober 2011, mit Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 03. Oktober 2011 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	lomisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,66 [0,43; 1,03]	0,0631
Westeuropa	408	0,54 [0,41; 0,72]	< 0,0001
Australien/Neuseeland	77	0,97 [0,48; 1,99]	0,9416
Andere	18	0,45 [0,05; 4,32]	0,4753
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	459	0,64 [0,47; 0,86]	0,0029
1	216	0,52 [0,37; 0,73]	0,0001
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	and Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,39 [0,11; 1,37]	0,1283
M1a	74	1,01 [0,45; 2,26]	0,9813
M1b	127	0,96 [0,54; 1,69]	0,8851
M1c	441	0,52 [0,40; 0,67]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	0,87 [0,56; 1,34]	0,5156
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,65 [0,46; 0,91]	0,0127
erhöht	284	0,50 [0,37; 0,67]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,67 [0,52; 0,87]	0,0024
≥65	161	0,42 [0,26; 0,65]	<0,0001
<40	119	0,64 [0,38; 1,08]	0,092
41-54	224	0,63 [0,42; 0,93]	0,0196
55-64	171	0,77 [0,49; 1,24]	0,282
65-74	111	0,47 [0,26; 0,85]	0,011
≥75	50	0,32 [0,15; 0,68]	0,0016
Geschlecht			
weiblich	294	0,70 [0,50; 0,98]	0,0378
männlich	381	0,56 [0,41; 0,75]	0,0001

Gesamtüberleben - Datenschnitt 03. Oktober 2011 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,65 [0,51; 0,82]	0,0003
V600 nichtE	75	0,39 [0,19; 0,79]	0,0073
LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: Easte	ern Cooperative Oncol		,

Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	omisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,86 [0,59; 1,27]	0,4511
Westeuropa	408	0,70 [0,54; 0,90]	0,006
Australien/Neuseeland	77	0,89 [0,50; 1,56]	0,6729
Andere	18	0,58 [0,10; 3,23]	0,5294
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	459	0,79 [0,61; 1,02]	0,0687
1	216	0,69 [0,50; 0,93]	0,0159
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,79 [0,29; 2,17]	0,6427
M1a	74	1,07 [0,51; 2,21]	0,8632
M1b	127	1,18 [0,73; 1,92]	0,4845
M1c	441	0,63 [0,50; 0,79]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	1,12 [0,77; 1,62]	0,5602
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,86 [0,65; 1,14]	0,2972
erhöht	284	0,61 [0,47; 0,80]	0,0003

Gesamtüberleben - Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakter	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,82 [0,66; 1,03]	0,092
≥65	161	0,56 [0,38; 0,84]	0,0042
<40	119	0,78 [0,49; 1,23]	0,2884
41-54	224	0,82 [0,58; 1,17]	0,2737
55-64	171	0,92 [0,62; 1,38]	0,6999
65-74	111	0,63 [0,38; 1,05]	0,0742
≥75	50	0,39 [0,20; 0,76]	0,0037
Geschlecht			
weiblich	294	0,81 [0,59; 1,09]	0,1656
männlich	381	0,73 [0,56; 0,94]	0,0138
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,80 [0,65; 0,99]	0,0357
V600 nichtE	75	0,51 [0,27; 0,97]	0,0379

Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratif	fizierung für die Rand	lomisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,76 [0,51; 1,14]	0,182
Westeuropa	408	0,63 [0,49; 0,82]	0,0006
Australien/Neuseeland	77	0,98 [0,49; 1,94]	0,9502
Andere	18	0,70 [0,11; 4,41]	0,6995
ECOG Performance Status bei Rar	domisierung		
0	459	0,75 [0,57; 0,98]	0,0354
1	216	0,56 [0,41; 0,78]	0,0005
	·		·

Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun		
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,69 [0,23; 2,03]	0,4932
M1a	74	0,93 [0,44; 1,95]	0,8424
M1b	127	1,07 [0,64; 1,80]	0,7923
M1c	441	0,57 [0,45; 0,73]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	1,02 [0,69; 1,51]	0,9299
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,77 [0,57; 1,05]	0,0953
erhöht	284	0,55 [0,41; 0,73]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,77 [0,61; 0,98]	0,032
≥65	161	0,47 [0,30; 0,72]	0,0005
<40	119	0,75 [0,47; 1,22]	0,249
41-54	224	0,72 [0,50; 1,04]	0,0754
55-64	171	0,91 [0,59; 1,40]	0,6662
65-74	111	0,54 [0,31; 0,94]	0,0278
≥75	50	0,32 [0,15; 0,67]	0,0014
Geschlecht			
weiblich	294	0,74 [0,54; 1,02]	0,0608
männlich	381	0,67 [0,51; 0,88]	0,0035
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,75 [0,60; 0,93]	0,009
V600 nichtE	75	0,40 [0,20; 0,78]	0,0057
LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: Eastern	Cooperative Opcol		·

Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 20. Dezember 2012, ohne Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 20. Dezember 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	lomisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,91 [0,63; 1,30]	0,5939
Westeuropa	408	0,74 [0,58; 0,93]	0,0087
Australien/Neuseeland	77	0,90 [0,53; 1,53]	0,6947
Andere	18	0,42 [0,11; 1,59]	0,186
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	459	0,85 [0,68; 1,07]	0,1617
1	216	0,66 [0,50; 0,89]	0,0055
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	and Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	1,05 [0,42; 2,62]	0,917
M1a	74	0,99 [0,51; 1,95]	0,9871
M1b	127	0,97 [0,64; 1,49]	0,9031
M1c	441	0,68 [0,55; 0,84]	0,0004
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	0,99 [0,71; 1,38]	0,9727
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,85 [0,66; 1,09]	0,2098
erhöht	284	0,65 [0,50; 0,84]	0,0009
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,85 [0,69; 1,05]	0,1254
≥65	161	0,59 [0,41; 0,84]	0,0038
<40	119	0,77 [0,50; 1,19]	0,2369
41-54	224	0,91 [0,66; 1,24]	0,5379
55-64	171	0,86 [0,60; 1,24]	0,4164
65-74	111	0,65 [0,41; 1,03]	0,0625
≥75	50	0,37 [0,20; 0,71]	0,0018
Geschlecht			
weiblich	294	0,79 [0,60; 1,05]	0,1063
männlich	381	0,78 [0,62; 0,99]	0,0378

Gesamtüberleben - Datenschnitt 20. Dezember 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,84 [0,69; 1,01]	0,0674
V600 nichtE	75	0,49 [0,28; 0,86]	0,011
V600 nichtE LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: Ea			0,01

Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Gesamtüberleben" (Datenschnitt 20. Dezember 2012, mit Zensierung)

Gesamtüberleben - Datenschnitt 20. Dezember 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ıng für die Rand	lomisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,84 [0,57; 1,23]	0,3591
Westeuropa	408	0,71 [0,56; 0,91]	0,0063
Australien/Neuseeland	77	1,09 [0,56; 2,13]	0,7969
Andere	18	0,60 [0,14; 2,55]	0,4845
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	459	0,86 [0,67; 1,10]	0,2205
1	216	0,58 [0,42; 0,79]	0,0006
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,91 [0,32; 2,56]	0,8514
M1a	74	0,96 [0,47; 1,95]	0,9087
M1b	127	1,05 [0,65; 1,70]	0,8377
M1c	441	0,64 [0,51; 0,81]	0,0002
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	1,05 [0,73; 1,52]	0,7747
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,88 [0,67; 1,16]	0,3773
erhöht	284	0,57 [0,44; 0,76]	<0,0001

Gesamtüberleben - Datenschnitt 20. Dezember 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,85 [0,68; 1,06]	0,1381
≥65	161	0,53 [0,35; 0,79]	0,0017
<40	119	0,73 [0,46; 1,16]	0,184
41-54	224	0,89 [0,63; 1,24]	0,4777
55-64	171	0,91 [0,61; 1,36]	0,655
65-74	111	0,61 [0,36; 1,03]	0,0618
≥75	50	0,32 [0,15; 0,67]	0,0014
Geschlecht			
weiblich	294	0,79 [0,58; 1,07]	0,1241
männlich	381	0,76 [0,59; 0,98]	0,0313
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,83 [0,67; 1,02]	0,0705
V600 nichtE	75	0,43 [0,23; 0,79]	0,005
LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: Easte	ern Cooperative Oncol	ogy Group; KI: Konfidenzintervall	

Analog zum Anstieg des Hazard Ratio für das Gesamtüberleben in den weiteren Datenschnitten stieg auch das Hazard Ratio der Subgruppen in der Regel an. Für Datenschnitte ohne Zensierung der Cross-over-Patienten lag dabei das Hazard Ratio meist etwas - für spätere Datenschnitte mit geringer werdendem Abstand - über dem der zugehörigen Datenschnitte mit Zensierung.

Der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib war auch für die weiteren Datenschnitte über alle Subgruppen hinweg erkennbar.

Progressionsfreies Überleben - Hazard Ratio

Die Hazard Ratios wurden für die Subgruppen berechnet. Die Subgruppen waren im Studienprotokoll und im SAP präspezifiziert.

Tabelle 4-73: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	lomisierung	
Region			
Nordamerika	147	0,30 [0,19; 0,47]	<0,0001
Westeuropa	328	0,24 [0,17; 0,32]	<0,0001
Australien/Neuseeland	61	0,28 [0,13; 0,61]	0,0007
Andere	13	0,00 [0,00; -]	0,0575
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	365	0,21 [0,15; 0,29]	<0,0001
1	184	0,34 [0,23; 0,51]	<0,0001
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	24	0,06 [0,01; 0,54]	0,001
M1a	55	0,23 [0,08; 0,63]	0,0021
M1b	102	0,34 [0,19; 0,59]	<0,0001
M1c	368	0,24 [0,18; 0,32]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	181	0,31 [0,20; 0,48]	<0,0001
LDH bei Randomisierung			
normal	318	0,22 [0,15; 0,31]	<0,0001
erhöht	231	0,28 [0,20; 0,39]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	421	0,26 [0,20; 0,34]	<0,0001
≥65	128	0,26 [0,15; 0,45]	< 0,0001
<40	100	0,32 [0,18; 0,56]	< 0,0001
41-54	185	0,22 [0,15; 0,34]	<0,0001
55-64	136	0,24 [0,14; 0,39]	<0,0001
65-74	90	0,14 [0,06; 0,31]	<0,0001
≥75	38	0,54 [0,24; 1,21]	0,1265

Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	240	0,26 [0,18; 0,38]	< 0,0001
männlich	309	0,25 [0,18; 0,34]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	489	0,26 [0,20; 0,34]	< 0,0001
V600 nichtE	60	0,18 [0,08; 0,42]	< 0,0001
LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: East	ern Cooperative Oncol	ogy Group; KI: Konfidenzintervall; -:	nicht erreicht

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

Tabelle 4-74: Interaktionstests nach Subgruppen (progressionsfreies Überleben)

Subgruppe	Progressionsfreies Überleben p-Wert ^a	Subgruppendefinition				
Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungs	Subgruppen auf der Basis der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung					
Geographische Region	0,0170 ^b	Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, Andere				
ECOG Performance Status	0,2156	0 oder 1				
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,6270	Nicht resezierbares Stadium IIIC/ M1a/ M1b/ M1c				
Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung	0,3723	Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b/ M1c				
Laktatdehydrogenase-Wert (LDH) bei Randomisierung	0,3042	Normal, erhöht				
Subgruppen auf der Basis weiterer Patientench	harakteristika					
Altersklassen (≤40; 41-54; 55-64; 65-74; ≥75)	0,1710	≤40; 41-54; 55-64; 65-74; ≥75				
Altersklassen (<65; ≥65)	0,5887	<65;≥65				
Geschlecht	0,6433	Männlich, Weiblich				
BRAF Mutationsstatus	0,8361	V600E, V600 nichtE				

a: Neu hinzugefügt wurde der Interaktionstest für den BRAF-Mutationsstatus. Die Ergebnisse der weiteren Interaktionstests entsprechen jenen des Nutzendossiers vom 17. Februar 2012. Alle Werte für den ersten Datenschnitt finden sich in Modul 5. b: Signifikantes Ergebnis bedingt durch multiples Testen und zwei sehr kleine Subgruppen ('Andere' n=13;

^{&#}x27;Australien/Neuseeland' n=61), die das signifikante Ergebnis zufällig machen könnten.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifiziere	ıng für die Rand	omisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,38 [0,27; 0,53]	<0,0001
Westeuropa	408	0,38 [0,31; 0,48]	<0,0001
Australien/Neuseeland	77	0,64 [0,39; 1,04]	0,0719
Andere	18	0,07 [0,01; 0,65]	0,0035
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	459	0,42 [0,34; 0,52]	<0,0001
1	216	0,38 [0,29; 0,51]	<0,0001
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,55 [0,24; 1,26]	0,1549
M1a	74	0,35 [0,20; 0,61]	0,0001
M1b	127	0,45 [0,31; 0,67]	<0,0001
M1c	441	0,38 [0,31; 0,47]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	0,45 [0,33; 0,61]	<0,0001
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,41 [0,33; 0,52]	<0,0001
erhöht	284	0,38 [0,29; 0,49]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharaktei	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,43 [0,35; 0,52]	<0,0001
≥65	161	0,33 [0,23; 0,48]	<0,0001
<40	119	0,46 [0,31; 0,69]	0,0001
41-54	224	0,42 [0,32; 0,57]	<0,0001
55-64	171	0,43 [0,30; 0,60]	<0,0001
65-74	111	0,28 [0,18; 0,43]	<0,0001
≥75	50	0,50 [0,27; 0,93]	0,0247

Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	294	0,40 [0,31; 0,52]	<0,0001
männlich	381	0,42 [0,33; 0,52]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,42 [0,35; 0,50]	< 0,0001
V600 nichtE	75	0,36 [0,21; 0,62]	0,0001
LDH: Laktatdehydrogenase; ECOG: Easte	rn Cooperative Oncol	ogy Group; KI: Konfidenzintervall	

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Progressionsfreies Überleben" (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patiente			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rand	lomisierung	
Region			
Nordamerika	172	0,35 [0,25; 0,49]	<0,0001
Westeuropa	408	0,36 [0,29; 0,45]	<0,0001
Australien/Neuseeland	77	0,57 [0,35; 0,95]	0,0301
Andere	18	0,10 [0,01; 0,88]	0,0137
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	459	0,38 [0,30; 0,47]	<0,0001
1	216	0,38 [0,28; 0,50]	<0,0001
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierun	g bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	0,43 [0,19; 0,99]	0,0422
M1a	74	0,35 [0,20; 0,61]	0,0001
M1b	127	0,42 [0,28; 0,62]	<0,0001
M1c	441	0,35 [0,28; 0,43]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	0,42 [0,31; 0,57]	<0,0001
LDH bei Randomisierung			
normal	391	0,37 [0,30; 0,47]	<0,0001
erhöht	284	0,35 [0,27; 0,45]	<0,0001

Progressionsfreies Überleben - Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Hazard Ratio [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakter	ristika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	0,40 [0,33; 0,49]	<0,0001
≥65	161	0,31 [0,21; 0,45]	<0,0001
<40	119	0,42 [0,28; 0,64]	< 0,0001
41-54	224	0,37 [0,28; 0,50]	<0,0001
55-64	171	0,42 [0,30; 0,60]	<0,0001
65-74	111	0,25 [0,16; 0,40]	<0,0001
≥75	50	0,46 [0,24; 0,88]	0,0151
Geschlecht			
weiblich	294	0,37 [0,29; 0,49]	<0,0001
männlich	381	0,39 [0,31; 0,48]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	0,39 [0,33; 0,47]	<0,0001
V600 nichtE	75	0,32 [0,18; 0,55]	<0,0001

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte auch für die post-finale Analyse des progressionsfreien Überlebens im vierten Datenschnitt (01. Februar 2012) über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden.

Beste Gesamtansprechrate - Relatives Risiko

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

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Beste Ansprechrate" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Beste Ansprechrate - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rando	misierung	
Region			
Nordamerika	121	8,525 [2,724; 26,67]	0,0002
Westeuropa	262	9,721 [4,636; 20,38]	<0,0001
Australien/Neuseeland	51	6,250 [1,566; 24,94]	0,0094
Andere	5	n.a. [-; -]	n.a.
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	292	10,29 [4,901; 21,59]	<0,0001
1	147	6,893 [2,855; 16,64]	<0,0001
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	and Metastasierung	bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	21	n.a. [-; -]	n.a.
M1a	46	2,182 [0,619; 7,687]	0,2247
M1b	87	5,116 [1,905; 13,74]	0,0012
M1c	285	15,29 [6,380; 36,66]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	154	4,252 [1,983; 9,115]	0,0002
LDH bei Randomisierung			
normal	261	6,550 [3,524; 12,18]	<0,0001
erhöht	178	20,50 [5,113; 82,19]	< 0,0001

Beste Ansprechrate - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	342	10,00 [5,194; 19,25]	< 0,0001
≥65	97	5,848 [1,894; 18,05]	0,0021
<40	83	5,742 [2,055; 16,04]	0,0009
41-54	156	22,11 [5,543; 88,16]	< 0,0001
55-64	103	7,274 [2,349; 22,53]	0,0006
65-74	66	4,615 [1,521; 14,00]	0,0069
≥75	31	n.a. [-; -]	n.a.
Geschlecht			
weiblich	190	9,059 [4,056; 20,23]	<0,0001
männlich	249	8,868 [3,984; 19,74]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	389	8,209 [4,663; 14,45]	< 0,0001
V600 nichtE	50	n.a. [-; -]	n.a.

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Beste Ansprechrate" (Datenschnitt 01. Februar 2012, ohne Zensierung)

Beste Ansprechrate - Datenschnitt 01. Februar 2012 (ohne Zensierung der Cross-over- Patienten)				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Stratif	izierung für die Rando	omisierung		
Region				
Nordamerika	172	6,833 [3,062; 15,25]	< 0,0001	
Westeuropa	408	5,626 [3,736; 8,474]	<0,0001	
Australien/Neuseeland	77	2,923 [1,409; 6,062]	0,004	
Andere	18	n.a. [-; -]	n.a.	
ECOG Performance Status bei Ran	domisierung			
0	459	4,986 [3,470; 7,164]	< 0,0001	
1	216	7,571 [3,606; 15,90]	<0,0001	

Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierung	bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	1,517 [0,476; 4,830]	0,4809
M1a	74	2,521 [1,165; 5,455]	0,0189
M1b	127	3,526 [1,982; 6,274]	<0,0001
M1c	441	9,457 [5,633; 15,88]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	2,858 [1,865; 4,380]	<0,0001
LDH bei Randomisierung			
normal	391	4,236 [2,952; 6,079]	<0,0001
erhöht	284	10,57 [5,047; 22,14]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa Alter bei Randomisierung	tientencharakteri	stika	
<65	514	5,820 [4,007; 8,453]	<0,0001
≥65	161	4,570 [2,321; 8,999]	<0,0001
<40	119	5,283 [2,486; 11,23]	<0,0001
41-54	224	6,201 [3,467; 11,09]	<0,0001
55-64	171	5,621 [2,954; 10,69]	<0,0001
65-74	111	4,044 [1,991; 8,215]	0,0001
≥75	50	7,857 [1,087; 56,81]	0,0411
Geschlecht			
weiblich	294	5,528 [3,457; 8,839]	<0,0001
männlich	381	5,531 [3,505; 8,726]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	5,226 [3,754; 7,276]	<0,0001
V600 nichtE	75	15,76 [2,222; 111,7]	0,0058

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Beste Ansprechrate" (Datenschnitt 01. Februar 2012, mit Zensierung)

Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizier	ung für die Rando	omisierung	
Region			
Nordamerika	172	6,833 [3,062; 15,25]	<0,0001
Westeuropa	408	6,515 [4,188; 10,13]	<0,0001
Australien/Neuseeland	77	5,115 [1,936; 13,51]	0,001
Andere	18	n.a. [-; -]	n.a.
ECOG Performance Status bei Randomi	sierung		
0	459	6,346 [4,208; 9,570]	<0,0001
1	216	7,571 [3,606; 15,90]	<0,0001
Klassifikation von Lymphknotenbefall u	nd Metastasierung	bei Randomisierung	
Nicht resezierbares Stadium IIIC	33	2,275 [0,557; 9,298]	0,2525
M1a	74	2,521 [1,165; 5,455]	0,0189
M1b	127	4,310 [2,273; 8,174]	<0,0001
M1c	441	12,04 [6,699; 21,62]	<0,0001
Nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b	234	3,334 [2,102; 5,289]	<0,0001
LDH bei Randomisierung			
normal	391	4,942 [3,341; 7,310]	<0,0001
erhöht	284	14,80 [6,168; 35,51]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	514	6,832 [4,556; 10,24]	<0,0001
≥65	161	6,093 [2,774; 13,38]	<0,0001
<40	119	5,283 [2,486; 11,23]	<0,0001
41-54	224	8,526 [4,299; 16,91]	<0,0001
55-64	171	6,324 [3,192; 12,53]	<0,0001
65-74	111	4,718 [2,183; 10,19]	<0,0001
≥75	50	n.a. [-; -]	

Beste Ansprechrate - Datenschnitt 01. Februar 2012 (mit Zensierung der Cross-over-Patienten)			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	294	6,265 [3,798; 10,33]	<0,0001
männlich	381	7,111 [4,234; 11,94]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	598	6,346 [4,403; 9,148]	<0,0001
V600 nichtE	75	15,76 [2,222; 111,7]	0,0058

Ansprechdauer

Für den Endpunkt "Ansprechdauer" liegen keine präspezifizierten Subgruppenanalysen aus der Studie NO25026 (BRIM3) vor. Post-hoc Subgruppenanalysen wurden nicht durchführt.

Zeit bis zum Ansprechen

den Endpunkt "Zeit bis zum Ansprechen" liegen keine präspezifizierten Subgruppenanalysen aus der Studie NO25026 (BRIM3) vor. Post-hoc Subgruppenanalysen wurden nicht durchführt.

Schmerz (visuelle Analogskala)

Für den Endpunkt "Schmerz" liegen keine präspezifizierten Subgruppenanalysen aus der Studie NO25026 (BRIM3) vor. Post-hoc Subgruppenanalysen wurden nicht durchführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie NO25026 (BRIM3) mit dem exploratorischen Endpunkt "FACT-M" gemessen.

Für den Endpunkt "FACT-M" liegen keine präspezifizierten Subgruppenanalysen aus der Studie NO25026 (BRIM3) vor. Post-hoc Subgruppenanalysen wurden nicht durchführt.

<u>Unerwünschte Ereignisse - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Strat	ifizierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Ra	ndomisierung		
0	420	1,091 [1,030; 1,154]	0,0027
1	198	1,063 [0,996; 1,134]	0,0644
Subgruppen auf der Basis weite	rer Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,093 [1,038; 1,151]	0,0007
≥65	152	1,04 [0,961; 1,125]	0,3334
Geschlecht			
weiblich	260	1,063 [1,008; 1,122]	0,0252
männlich	358	1,098 [1,028; 1,172]	0,0052
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,094 [1,043; 1,147]	0,0002
	68	0,985 [0,891; 1,090]	0,7714

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Relatives Risiko

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizie	rung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Randon	nisierung		
0	420	1,845 [1,415; 2,405]	< 0,0001
1	198	1,326 [0,955; 1,840]	0,0917
Colombia Della Del	N-4!4114 •	-49	
Subgruppen auf der Basis weiterer I	'atientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,68 [1,319; 2,141]	<0,0001
≥65	152	1,469 [0,994; 2,171]	0,0537
Geschlecht			
weiblich	260	1,661 [1,233; 2,237]	0,0008
männlich	358	1,633 [1,229; 2,170]	0,0007
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,727 [1,376; 2,168]	<0,0001
V600 nichtE	68	1,238 [0,767; 1,999]	0,3814
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gro	up; KI: Konfidenzinte	rvall	

<u>Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Datenschnitt 30. Dezember 2010				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der S	tratifizierung für die Rando	omisierung		
ECOG Performance Status be	ei Randomisierung			
0	420	2,104 [1,572; 2,816]	<0,0001	
1	198	1,474 [1,037; 2,096]	0,0306	

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,884 [1,448; 2,452]	<0,0001
≥65	152	1,68 [1,093; 2,582]	0,018
Geschlecht			
weiblich	260	1,901 [1,371; 2,637]	0,0001
männlich	358	1,818 [1,336; 2,473]	0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,982 [1,545; 2,543]	<0,0001
V600 nichtE	68	1,283 [0,770; 2,140]	0,339

<u>Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 4" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der	Stratifizierung für die Rande	omisierung	
ECOG Performance Status b	ei Randomisierung		
0	420	0,417 [0,182; 0,953]	0,0381
1	198	0,709 [0,224; 2,246]	0,5585
Subgruppen auf der Basis Alter bei Randomisierung	weiterer Patientencharakter	istika	
<65	466	0,679 [0,319; 1,446]	0,3155
≥65	152	0,176 [0,038; 0,820]	0,0269
Geschlecht			
weiblich	260	0,224 [0,065; 0,777]	0,0183
		0,799 [0,341; 1,872]	0,5585

Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	0,429 [0,205; 0,899]	0,025
V600 nichtE	68	1,05 [0,187; 5,880]	0,9557
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gro	oup; KI: Konfidenzinte	rvall	

<u>Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 5" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizi	erung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Rando	misierung		
0	420	1,668 [0,309; 9,009]	0,5521
1	198	0,425 [0,080; 2,269]	0,3168
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	0,617 [0,176; 2,158]	0,4498
≥65	152	n.a. [-; -]	n.a.
Geschlecht			
weiblich	260	2,245 [0,443; 11,36]	0,3285
männlich	358	0,2 [0,023; 1,770]	0,1478
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,072 [0,291; 3,950]	0,9167
V600 nichtE	68	0,35 [0,33; 3,675]	0,3815
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gr	oup; KI: Konfidenzinte	rvall; n.a.: nicht auswertbar	

Schwere unerwünschte Ereignisse - Relatives Risiko

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Schwere unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Schwere unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratif	izierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Ran	domisierung		
0	420	2,711 [1,790; 4,106]	< 0,0001
1	198	1,296 [0,807; 2,082]	0,2839
Subgruppen auf der Basis weiter	er Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,701 [1,191; 2,430]	0,0035
≥65	152	3,239 [1,639; 6,404]	0,0007
Geschlecht			
weiblich	260	1,838 [1,159; 2,917]	0,0097
männlich	358	2,231 [1,470; 3,385]	0,0002
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	2,058 [1,482; 2,858]	<0,0001
	68	2,45 [0,901; 6,665]	0,0793

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Relatives Risiko

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Unerwünschte Ereignisse, d	lie zum Therapieabbruch fül	hrten - Datenschnitt 30. Dezen	nber 2010
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der S	Stratifizierung für die Rando	misierung	
ECOG Performance Status be	ei Randomisierung		
0	420	1,112 [0,479; 2,583]	0,8048
1	198	1,984 [0,528; 7,453]	0,3101

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,018 [0,441; 2,351]	0,9663
≥65	152	2,468 [0,543; 11,22]	0,2423
Geschlecht			
weiblich	260	1,496 [0,560; 3,997]	0,4214
männlich	358	1,198 [0,436; 3,296]	0,7258
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,372 [0,634; 2,970]	0,4218
V600 nichtE	68	1,05 [0,187; 5,880]	0,9557

Häufige unerwünschte Ereignisse (nach SOC) - Relatives Risiko

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der S	Stratifizierung für die Rand	omisierung	
ECOG Performance Status be	ei Randomisierung		
0	420	0,908 [0,781; 1,055]	0,208
1	198	1,144 [0,943; 1,388]	0,1733
Subgruppen auf der Basis v Alter bei Randomisierung	veiterer Patientencharakter	ristika	
<65	466	1,024 [0,893; 1,175]	0,734
≥65	152	0,858 [0,680; 1,082]	0,1958
Geschlecht			
weiblich	260	1,069 [0,913; 1,251]	0,4082
männlich	358	0,921 [0,775; 1,095]	0,3514

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Datenschnitt 30. Dezember 2010				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
BRAF-V600 Mutationsstatus				
V600E	548	0,979 [0,862; 1,113]	0,749	
V600 nichtE	68	0,995 [0,713; 1,389]	0,9753	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gr	oup; KI: Konfidenzinte	rvall		

Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

		Relatives Risiko	
Subgruppen	Anzahl	[95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stra	tifizierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei R	andomisierung		
0	420	4,861 [3,591; 6,581]	<0,0001
1	198	4,630 [3,049; 7,031]	<0,0001
Subgruppen auf der Basis weit	erer Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	4,915 [3,733; 6,471]	<0,0001
≥65	152	4,431 [2,584; 7,598]	<0,0001
Geschlecht			
weiblich	260	5,881 [3,931; 8,796]	<0,0001
männlich	358	4,140 [3,040; 5,639]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	4,941 [3,794; 6,435]	<0,0001
V600 nichtE	68	3,6 [1,880; 6,895]	0,0001

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der St	ratifizierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei	i Randomisierung		
0	420	1,349 [1,137; 1,6]	0,0006
1	198	1,081 [0,838; 1,394]	0,5499
Subgruppen auf der Basis w	eiterer Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,213 [1,034; 1,422]	0,0175
≥65	152	1,448 [1,049; 1,997]	0,0243
Geschlecht			
weiblich	260	1,22 [0,987; 1,509]	0,0654
männlich	358	1,291 [1,067; 1,561]	0,0086
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,266 [1,088; 1,473]	0,0023
V600 nichtE	68	1,26 [0,839; 1,892]	0,265

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Stratifi	zierung für die Rando	misierung		
ECOG Performance Status bei Rand	lomisierung			
0	420	2,738 [2,093; 3,581]	< 0,0001	
1	198	2,997 [2,017; 4,452]	<0,0001	
Subgruppen auf der Basis weitere	r Patientencharakteri	stika		
Alter bei Randomisierung				
<65	466	3,317 [2,549; 4,316]	<0,0001	
≥65	152	1,721 [1,143; 2,592]	0,0093	

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	260	3,189 [2,287; 4,446]	<0,0001
männlich	358	2,565 [1,903; 3,458]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	2,77 [2,194; 3,496]	< 0,0001
V600 nichtE	68	3,267 [1,562; 6,831]	0,0017
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gr	oup; KI: Konfidenzinte	rvall	

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Erkrankungen des Nervensystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizi	ierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Rando	omisierung		
0	420	2,165 [1,604; 2,921]	< 0,0001
1	198	1,463 [0,975; 2,196]	0,0664
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	istika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,921 [1,463; 2,523]	< 0,0001
≥65	152	1,851 [1,113; 3,079]	0,0177
Geschlecht			
weiblich	260	1,738 [1,214; 2,487]	0,0025
männlich	358	2,042 [1,477; 2,823]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	2,031 [1,566; 2,635]	< 0,0001
V600 nichtE	68	1,322 [0,692; 2,527]	0,398
ECOG: Eastern Cooperative Oncology G	roup; KI: Konfidenzinte	rvall	

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Strat	ifizierung für die Rande	omisierung	
ECOG Performance Status bei Ra	ndomisierung		
0	420	5,201 [3,235; 8,3601]	<0,0001
1	198	4,04 [1,987; 8,211]	0,0001
Subgruppen auf der Basis weite	rer Patientencharakter	istika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	5,554 [3,378; 9,130]	<0,0001
≥65	152	3,291 [1,749; 6,193]	0,0002
Geschlecht			
weiblich	260	5,207 [2,786; 9,732]	<0,0001
männlich	358	4,581 [2,758; 7,608]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	5,146 [3,346; 7,913]	<0,0001
V600 nichtE	68	3,15 [1,194; 8,308]	0,0204
ECOG: Eastern Cooperative Oncolog	y Group; KI: Konfidenzinte	ervall	

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der S	tratifizierung für die Rande	omisierung		
ECOG Performance Status be	ei Randomisierung			
0	420	2,208 [1,307; 3,728]	0,003	
1	198	1,541 [0,896; 2,652]	0,118	
Subgruppen auf der Basis w	veiterer Patientencharakter	istika		
Alter bei Randomisierung				
<65	466	1,939 [1,192; 3,156]	0,0077	
≥65	152	1,543 [0,860; 2,766]	0,1458	

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	260	3,142 [1,625; 6,075]	0,0007
männlich	358	1,355 [0,846; 2,170]	0,2066
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,938 [1,272; 2,951]	0,0021
V600 nichtE	68	1,4 [0,597; 3,284]	0,4393

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratif	izierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Ran	domisierung		
0	420	0,44 [0,261; 0,742]	0,002
1	198	0,737 [0,370; 1,467]	0,3849
Subgruppen auf der Basis weitere	er Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	0,633 [0,398; 1,008]	0,054
≥65	152	0,285 [0,115; 0,708]	0,0068
Geschlecht			
weiblich	260	0,539 [0,298; 0,974]	0,0406
männlich	358	0,522 [0,294; 0,928]	0,0268
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	0,485 [0,309; 0,761]	0,0016
V600 nichtE	68	0,84 [0,284; 2,484]	0,7526
ECOG: Eastern Cooperative Oncology	Group; KI: Konfidenzinte	rvall	

<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" (Datenschnitt 30. Dezember 2010)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Datenschnitt 30. Dezember 2010			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizieru	ıng für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Randomis	sierung		
0	420	1,849 [1,586; 2,157]	< 0,0001
1	198	1,984 [1,578; 2,496]	< 0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer Pa	tientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	466	1,92 [1,666; 2,214]	<0,0001
≥65	152	1,828 [1,370; 2,439]	<0,0001
Geschlecht			
weiblich	260	1,981 [1,635; 2,401]	<0,0001
männlich	358	1,829 [1,542; 2,170]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	548	1,95 [1,698; 2,239]	<0,0001
V600 nichtE	68	1,441 [1,046; 1,985]	0,0253
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group	o; KI: Konfidenzinte	rvall	

<u>Unerwünschte Ereignisse - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 01. Februar 2012					
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert		
Subgruppen auf Basis der S	tratifizierung für die Rando	omisierung			
ECOG Performance Status be	i Randomisierung				
0	426	1,093 [1,041; 1,147]	0,0003		
1	198	1,046 [1,001; 1,093]	0,0455		

Unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	470	1,078 [1,034; 1,124]	0,0004
≥65	154	1,071 [1,001; 1,146]	0,0455
Geschlecht			
weiblich	261	1,061 [1,011; 1,114]	0,0162
männlich	363	1,09 [1,036; 1,147]	0,0009
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	553	1,086 [1,045; 1,129]	<0,0001
V600 nichtE	69	1,01 [0,928; 1,099]	0,8213

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Relatives Risiko

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der S	Stratifizierung für die Rand	omisierung	
ECOG Performance Status be	ei Randomisierung		
0	426	1,927 [1,545; 2,404]	<0,0001
1	198	1,701 [1,297; 2,231]	0,0001
Subgruppen auf der Basis v Alter bei Randomisierung	veiterer Patientencharakter	istika	
<65	470	1,844 [1,505; 2,261]	<0,0001
≥65	154	1,762 [1,275; 2,434]	0,0006
Geschlecht			
weiblich	261	1,81 [1,421; 2,306]	<0,0001
männlich	363	1,887 [1,479; 2,406]	<0,0001

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 oder höher - Datenschnitt 01. Februar 2012				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
BRAF-V600 Mutationsstatus				
V600E	553	1,904 [1,577; 2,300]	<0,0001	
V600 nichtE	69	1,554 [1,024; 2,358]	0,0384	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gro	oup; KI: Konfidenzinte	rvall		

<u>Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 3" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 3 - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifiz	zierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Rand	omisierung		
0	426	2,116 [1,668; 2,684]	< 0,0001
1	198	1,748 [1,316; 2,322]	0,0001
Subgruppen auf der Basis weiterer	r Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	470	1,946 [1,570; 2,413]	< 0,0001
≥65	154	1,973 [1,383; 2,815]	0,0002
Geschlecht			
weiblich	261	1,931 [1,492; 2,498]	<0,0001
männlich	363	2,029 [1,566; 2,629]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	553	2,04 [1,668; 2,495]	<0,0001
V600 nichtE	69	1,673 [1,076; 2,602]	0,0224
ECOG: Eastern Cooperative Oncology C	Group; KI: Konfidenzinte	rvall	

<u>Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 4" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 4 - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stra	tifizierung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei R	andomisierung		
0	426	0,583 [0,296; 1,150]	0,1196
1	198	1,134 [0,409; 3,148]	0,8093
Subgruppen auf der Basis weit	erer Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	470	0,882 [0,466; 1,669]	0,7002
≥65	154	0,365 [0,112; 1,193]	0,0953
Geschlecht			
weiblich	261	0,528 [0,215; 1,299]	0,1642
männlich	363	0,878 [0,425; 1,814]	0,7247
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	553	0,679 [0,375; 1,230]	0,2021
V600 nichtE	69	1,088 [0,194; 6,099]	0,924

<u>Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Relatives Risiko</u>

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse des Grad 5" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Datenschnitt 01. Februar 2012				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der St	ratifizierung für die Rando	omisierung		
ECOG Performance Status bei	Randomisierung			
0	426	1,278 [0,366; 4,465]	0,7004	
1	198	0,567 [0,097; 3,320]	0,5291	

Unerwünschte Ereignisse des Grad 5 - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	470	1,09 [0,372; 3,194]	0,8754
≥65	154	0,638 [0,041; 10,01]	0,7492
Geschlecht			
weiblich	261	1,81 [0,337; 9,712]	0,4887
männlich	363	0,652 [0,178; 2,389]	0,5185
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	553	1,158 [0,407; 3,292]	0,7837
V600 nichtE	69	n.a. [-; -]	n.a.

Schwere unerwünschte Ereignisse - Relatives Risiko

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Schwere unerwünschte Ereignisse" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Schwere unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der S	Stratifizierung für die Rand	omisierung	
ECOG Performance Status be	ei Randomisierung		
0	426	3,144 [2,186; 4,522]	<0,0001
1	198	1,807 [1,216; 2,687]	0,0034
Subgruppen auf der Basis v	veiterer Patientencharakter	istika	
Alter bei Randomisierung			
<65	470	2,202 [1,611; 3,009]	<0,0001
≥65	154	3,424 [1,963; 5,971]	<0,0001
Geschlecht			
weiblich	261	2,036 [1,402; 2,957]	0,0002
männlich	363	3,097 [2,099; 4,570]	<0,0001

Schwere unerwünschte Ereignisse - Datenschnitt 01. Februar 2012				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
BRAF-V600 Mutationsstatus				
V600E	553	2,643 [1,973; 3,541]	< 0,0001	
V600 nichtE	69	2,175 [1,070; 4,421]	0,0318	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gro	oup; KI: Konfidenzinte	rvall		

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Relatives Risiko

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Subgruppen auf Basis der Stratifizi	erung für die Rando	omisierung	
ECOG Performance Status bei Rando	misierung		
0	426	2,557 [0,946; 6,908]	0,0642
1	198	7,654 [0,988; 59,28]	0,0513
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika	
Alter bei Randomisierung			
<65	470	3,036 [1,005; 9,175]	0,0491
≥65	154	3,511 [0,806; 15,29]	0,0944
Geschlecht			
weiblich	261	2,715 [0,899; 8,200]	0,0765
männlich	363	4,89 [1,110; 21,54]	0,0359
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	553	3,039 [1,246; 7,413]	0,0146
V600 nichtE	69	n.a. [-; -]	n.a.
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gr	oup; KI: Konfidenzinte	rvall; n.a.: nicht auswertbar	

Häufige unerwünschte Ereignisse (nach SOC) - Relatives Risiko

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts - Datenschnitt 01. Februar 2012				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Stratifiz	ierung für die Rando	omisierung		
ECOG Performance Status bei Rando	omisierung			
0	426	0,985 [0,873; 1,111]	0,8075	
1	198	1,085 [0,938; 1,255]	0,2741	
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika		
Alter bei Randomisierung				
<65	470	1,073 [0,963; 1,197]	0,203	
≥65	154	0,86 [0,720; 1,027]	0,0963	
Geschlecht				
weiblich	261	1,082 [0,963; 1,217]	0,1849	
männlich	363	0,974 [0,846; 1,120]	0,7093	
BRAF-V600 Mutationsstatus				
V600E	553	1,031 [0,933; 1,139]	0,5512	
V600 nichtE	69	0,923 [0,691; 1,231]	0,585	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology G	roup; KI: Konfidenzinte	rvall		

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes - Datenschnitt 01. Februar 2012				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Strat	ifizierung für die Rando	omisierung		
ECOG Performance Status bei Ra	ndomisierung			
0	426	2,343 [1,975; 2,780]	<0,0001	
1	198	2,527 [1,945; 3,284]	<0,0001	
Subgruppen auf der Basis weite	rer Patientencharakteri	istika		
Alter bei Randomisierung				
<65	470	2,361 [2,016; 2,764]	<0,0001	
≥65	154	2,582 [1,845; 3,613]	<0,0001	

Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes - Datenschnitt 01. Februar 2012			
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert
Geschlecht			
weiblich	261	2,414 [1,954; 2,981]	< 0,0001
männlich	363	2,394 [1,972; 2,907]	<0,0001
BRAF-V600 Mutationsstatus			
V600E	553	2,499 [2,138; 2,922]	< 0,0001
V600 nichtE	69	1,837 [1,283; 2,629]	0,0009

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort - Datenschnitt 01. Februar 2012				
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert	
Subgruppen auf Basis der Stratifiz	ierung für die Rando	omisierung		
ECOG Performance Status bei Rando	omisierung			
0	426	1,313 [1,159; 1,488]	< 0,0001	
1	198	1,209 [0,998; 1,464]	0,0526	
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika		
Alter bei Randomisierung				
<65	470	1,222 [1,082; 1,379]	0,0012	
≥65	154	1,454 [1,166; 1,813]	0,0009	
Geschlecht				
weiblich	261	1,192 [1,023; 1,389]	0,0244	
männlich	363	1,353 [1,172; 1,562]	<0,0001	
BRAF-V600 Mutationsstatus				
V600E	553	1,272 [1,137; 1,424]	< 0,0001	
V600 nichtE	69	1,336 [1,000; 1,783]	0,0496	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology G	roup; KI: Konfidenzinte	rvall		

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen - Datenschnitt 01. Februar 2012							
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert				
Subgruppen auf Basis der Stratifizierung für die Randomisierung							
ECOG Performance Status bei Ra	ndomisierung						
0	426	1,879 [1,576; 2,240]	< 0,0001				
1	198	1,807 [1,406; 2,323]	<0,0001				
Subgruppen auf der Basis weite	rer Patientencharakteri	stika					
Alter bei Randomisierung							
<65	470	1,859 [1,581; 2,185]	<0,0001				
≥65	154	1,864 [1,356; 2,563]	0,0001				
Geschlecht							
weiblich	261	1,911 [1,543; 2,367]	<0,0001				
männlich	363	1,819 [1,497; 2,210]	<0,0001				
BRAF-V600 Mutationsstatus							
V600E	553	1,863 [1,599; 2,170]	<0,0001				
V600 nichtE	69	1,873 [1,177; 2,980]	0,0081				

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Nervensystems (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Erkrankungen des Nervensystems - Datenschnitt 01. Februar 2012					
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert		
Subgruppen auf Basis der Str	atifizierung für die Rando	omisierung			
ECOG Performance Status bei	Randomisierung				
0	426	2,011 [1,611; 2,510]	< 0,0001		
1	198	1,579 [1,169; 2,135]	0,0029		
Subgruppen auf der Basis we	iterer Patientencharakteri	istika			
Alter bei Randomisierung					
<65	470	1,787 [1,461; 2,184]	< 0,0001		
≥65	154	2,116 [1,422; 3,151]	0,0002		

Erkrankungen des Nervensystems - Datenschnitt 01. Februar 2012					
Subgruppen	Anzahl	Anzahl Relatives Risiko [95% KI]			
Geschlecht					
weiblich	261	1,958 [1,498; 2,558]	<0,0001		
männlich	363	1,79 [1,410; 2,273]	<0,0001		
BRAF-V600 Mutationsstatus					
V600E	553	1,926 [1,593; 2,329]	<0,0001		
V600 nichtE	69	1,45 [0,842; 2,497]	0,1802		

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse für Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) - Datenschnitt 01. Februar 2012					
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert		
Subgruppen auf Basis der Stratif	zierung für die Rando	omisierung			
ECOG Performance Status bei Rand	domisierung				
0	426	2,423 [1,876; 3,130]	<0,0001		
1	198	2,82 [1,834; 4,336]	<0,0001		
Subgruppen auf der Basis weitere	er Patientencharakteri	istika			
Alter bei Randomisierung					
<65	470	2,601 [1,998; 3,386]	<0,0001		
≥65	154	2,217 [1,495; 3,289]	<0,0001		
Geschlecht					
weiblich	261	2,511 [1,803; 3,496]	<0,0001		
männlich	363	2,549 [1,898; 3,425]	<0,0001		
BRAF-V600 Mutationsstatus					
V600E	553	2,577 [2,038; 3,257]	<0,0001		
V600 nichtE	69	2,175 [1,145; 4,132]	0,0176		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology	Group; KI: Konfidenzinte	rvall			

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse für Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen - Datenschnitt 01. Februar 2012								
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert					
Subgruppen auf Basis der Stratifizierung für die Randomisierung								
ECOG Performance Status bei Randor	misierung							
0	426	1,566 [1,101; 2,227]	0,0125					
1	198	1,276 [0,847; 1,922]	0,2445					
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika						
Alter bei Randomisierung								
<65	470	1,434 [1,022; 2,012]	0,0371					
≥65	154	1,309 [0,855; 2,002]	0,2153					
Geschlecht								
weiblich	261	2,263 [1,431; 3,578]	0,0005					
männlich	363	1,08 [0,771; 1,514]	0,6536					
BRAF-V600 Mutationsstatus								
V600E	553	1,491 [1,110; 2,001]	0,0079					
V600 nichtE	69	1,088 [0,572; 2,066]	0,7978					
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gr	oup; KI: Konfidenzinte	rvall						

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Datenschnitt 01. Februar 2012					
Subgruppen	Anzahl	Anzahl Relatives Risiko [95% KI]			
Subgruppen auf Basis der Stratifizi	erung für die Rando	omisierung			
ECOG Performance Status bei Rando	misierung				
0	426	0,616 [0,414; 0,918]	0,0172		
1	198	0,769 [0,442; 1,339]	0,3539		
Subgruppen auf der Basis weiterer	Patientencharakteri	stika			
Alter bei Randomisierung					
<65	470	0,701 [0,482; 1,018]	0,062		
≥65	154	0,559 [0,294; 1,059]	0,0744		

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems - Datenschnitt 01. Februar 2012					
Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert		
Geschlecht					
weiblich	261	0,621 [0,392; 0,982]	0,0417		
männlich	363	0,716 [0,455; 1,128]	0,1496		
BRAF-V600 Mutationsstatus					
V600E	553	0,634 [0,451; 0,892]	0,0089		
V600 nichtE	69	1,015 [0,358; 2,881]	0,9777		
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Gr	oup; KI: Konfidenzinte	rvall			

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Relatives Risiko

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse" (Datenschnitt 01. Februar 2012)

Subgruppen	Anzahl	Relatives Risiko [95% KI]	p-Wert			
Subgruppen auf Basis der Stratifizierung für die Randomisierung						
ECOG Performance Status bei Ra	ndomisierung					
0	426	1,72 [1,516; 1,951]	<0,0001			
1	198	1,918 [1,571; 2,342]	<0,0001			
Subgruppen auf der Basis weite	rer Patientencharakteri	ctika				
Alter bei Randomisierung	i et Tatientenenarakteri	Stika				
<65	470	1,742 [1,547; 1,962]	<0,0001			
≥65	154	1,915 [1,498; 2,448]	<0,0001			
Geschlecht						
		1 704 [1 517, 2 007]	<0,0001			
weiblich	261	1,784 [1,517; 2,097]	<0,0001			
weiblich männlich	261 363	1,777 [1,541; 2,048]	<0,0001			
			,			
männlich			,			

Zusammenfassende Kommentierung der Subgruppenanalysen/Nebenwirkungen:

Die Subgruppenanalyse der Sicherheitsendpunkte erbrachte keine neuen Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil von Vemurafenib und veränderte nicht das Nutzen-Risiko-Profil. Die n-Werte sind zu klein, um eine gesicherte medizinisch-wissenschaftliche Aussage zu treffen.

4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

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

Vemurafenib 4 x 240 mg Filmtabletten morgens und abends (tägliche Gesamtdosis 1.920 mg) (n=337) vs. Dacarbazin 1.000 mg/m² i.v. (bis zu 60 Minuten) an Tag 1 alle drei Wochen (Zykluslänge: 3 Wochen) (n=338).

Aufgrund der unerwartet geringen Differenz des medianen Überlebens zwischen den Behandlungsarmen der Studie NO25026 (BRIM3) wurde zudem ein historischer Vergleich durchgeführt, um zu klären, ob in der Studie der tatsächliche Wirksamkeitseffekt von Dacarbazin abgebildet wird.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie NO25026 (BRIM3)

Gesamtüberleben

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

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

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

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

Der Behandlungseffekt zugunsten von Vemurafenib wurde über alle Datenschnitte hinweg beobachtet. Dieser Behandlungseffekt wurde in allen Subgruppenanalysen des ersten Datenschnitts beobachtet und zeigte sich im weiteren Verlauf der Studie für die Subgruppen Region, Krankheitsschwere, Alter, LDH, Geschlecht und BRAF Mutationsstatus konsistent.

Betrachtet man im Rahmen des historischen Vergleichs gepoolte 1-Jahres-Überlebensraten einer der Studie NO25026 (BRIM3) äquivalenten Patientenpopulation unter Dacarbazinbehandlung, ergibt sich (auch bei konservativer Betrachtung) eine 1-Jahres-Überlebensrate von 38,0%. Diese steht der 1-Jahres-Überlebensrate von 45,8% der Dacarbazinpatienten der Studie NO25026 (BRIM3) gegenüber. Es kann ausgeschlossen werden, dass dieser Effekt durch eine Selektion BRAF Mutation-positiver Patienten hervorgerufen wird. Folglich ist davon auszugehen, dass in der Studie NO25026 (BRIM3) ein überdurchschnittlich günstiger Behandlungseffekt von Dacarbazin abgebildet wird.

Setzt man nun diese historischen 1-Jahres-Überlebensraten von Dacarbazin mit den 1-Jahres-Überlebensraten der Vemurafenibpatienten aus der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation, ergibt sich aus dem historischen Vergleich bezogen auf die 1-Jahres-Überlebensrate ein Wirksamkeitsunterschied von Vemurafenib zu Dacarbazin von 17,7%. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate gleich.

Progressionsfreies Überleben

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

Eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens konnte über alle Subgruppen hinweg beobachtet werden.

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

Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen) Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ist "hoch".

Die Ansprechrate im Vemurafenibarm betrug 48,4% (95% KI: 41,6%; 55,2%) und 5,5% (95% KI: 2,8%; 9,3%) im Dacarbazinarm (p<0,0001, Chi-Quadrat Test mit Schouten Korrektur).

Der Unterschied bezüglich des besten Gesamtansprechens betrug 42,9% (95% KI: 35,4%: 50,5%) zugunsten des Vemurafenibarms (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010).

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

Schmerz (visuelle Analogskala)

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ist "hoch". Der Nachweis bezüglich dieses Endpunktes hat keine Aussagekraft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)

Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes ist "hoch". Der Nachweis bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat keine Aussagekraft.

Unerwünschte Ereignisse

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

In der Studie NO25026 (BRIM3) zeigten zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts am 30. Dezember 2010 n=326 Patienten (97%) des Vemurafenibarms ein unerwünschtes Ereignis, im Dacarbazinarm waren es n=253 Patienten (90%) (RR: 1,081; 95% KI: 1,035; 1,130; p-Wert: 0,0004). Die Werte des vierten Datenschnitts vom 01. Februar 2012 unterschieden sich geringfügig. Im Vemurafenibarm wurden n=334 (99%) unerwünschte Ereignisse registriert, im Dacarbazinarm waren es n=264 (92%) (RR: 1,077; 95% KI: 1,040; 1,117; p-Wert: <0,0001).

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurde bei n=168 Patienten (50%) des Vemurafenibarms und bei n=86 Patienten (30%) des Dacarbazinarms ein NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 1,64; 95% KI: 1,334; 2,015; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=163 Patienten (49%) und im Dacarbazinarm bei n=74 Patienten (26%) auf (RR: 1,849; 95% KI: 1,477; 2,341; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=13 Patienten (4%) und im Dacarbazinarm bei n=22 Patienten (8%) auf (RR: 0,496; 95% KI: 0,255; 0,966; p-Wert: 0,0394). NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte

Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig und traten im Vemurafenibarm bei n=6 Patienten (2%) und im Dacarbazinarm bei n=6 Patienten (2%) auf. Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012 veränderte sich die relative Verteilung der NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschten Ereignisse in den Studienarmen kaum. NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse unterschieden sich statistisch nicht mehr beim vierten Datenschnitt zwischen den Studienarmen. Es wurde bei n=223 Patienten (66%) des Vemurafenibarms und bei n=103 Patienten (36%) des Dacarbazinarms ein NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 1,844; 95% KI: 1,552; 2,191; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=218 Patienten (65%) und im Dacarbazinarm bei n=94 Patienten (33%) auf (RR: 1,975; 95% KI: 1,644; 2,373; p-Wert: <0,0001). NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse traten im Vemurafenibarm bei n=21 Patienten (6%) und im Dacarbazinarm bei n=25 Patienten (9%) auf. NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig und traten im Vemurafenibarm bei n=8 Patienten (2%) und im Dacarbazinarm bei n=7 Patienten (2%) auf.

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 wurde bei n=110 Patienten (33%) des Vemurafenibarms und bei n=45 Patienten (16%) des Dacarbazinarms ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis dokumentiert (RR: 2,052; 95% KI: 1,507; 2,793; p-Wert: <0,0001). Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar erhöhte sich die Inzidenz auf n=158 Patienten (47%) im Vemurafenibarm und auf n=53 Patienten (18%) im Dacarbazinarm (RR: 2,539; 95% KI: 1,941; 3,320; p-Wert: <0,0001). Das häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignis im Vemurafenibarm war das cuSCC n=65 (19%) und das Keratoakanthom n=37 (11%).

Bis zum ersten Datenschnitt am 30. Dezember 2010 brachen im Vemurafenibarm n=19 (6%) und n=12 Patienten (4%) im Dacarbazinarm die Therapie wegen einem unerwünschten Ereignis ab. Diese Werte waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Zum Datenschnitt am 01. Februar 2012 waren es n=24 Patienten (7%) im Vemurafenibarm und n=6 Patienten (2%) im Dacarbazinarm (RR: 3,407; 95% KI: 1,412; 8,218; p-Wert: 0,0064). Der niedrigere Wert des vierten Datenschnitts im Dacarbazinarm erklärt sich durch das "Umkodieren" von sechs Patienten durch den weiteren Krankheitsverlauf in "Fortschreiten der Grunderkrankung" und "Tod".

In der Studie NO25026 (BRIM3) waren die am häufigsten unter einer Vemurafenibtherapie berichteten unerwünschten Ereignisse (>30%): Rash (Hautausschlag), Fatigue (Abgeschlagenheit), Arthralgien (Gelenkschmerzen), Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Nausea (Übelkeit), Diarrhö (Durchfall), Alopezie (Haarausfall) und Kopfschmerzen. Darüber hinaus wurde das cuSCC bei ca. 20% der Patienten beobachtet.

Die Mehrheit aller dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren leichter oder mäßiger Intensität. NCI-CTCAE Grad ≥ 3 unerwünschte Ereignisse traten bei 49% der Patienten, die Vemurafenib erhalten hatten, auf. Die am häufigsten dokumentierten NCI-CTCAE Grad ≥ 3 unerwünschten Ereignisse waren das cuSCC, (Rash) Hautausschlag, Arthralgien (Gelenkschmerzen), Lichtempfindlichkeitsreaktionen und die Erhöhung der γ -GT. Insgesamt

waren die mit einer Vemurafenibtherapie verbundenen Risiken in der Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch sehr gut beherrschbar.

Alle im Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie stehenden unerwünschten Ereignisse waren einfach zu diagnostizieren und behandelbar. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten malignen Melanoms haben die Inzidenzen dieser unerwünschten Ereignisse einschließlich der sekundären Neoplasien keinen Einfluss auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib. Im Vergleich zum begrenzten therapeutischen Erfolg einer Dacarbazintherapie ist das Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib dem Nutzen-Risiko-Profil von Dacarbazin weit überlegen. Bemerkenswert am Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib ist, dass alle der oben genannten unerwünschten Ereignisse klinisch einfach beherrschbar sind. Lichtempfindlichkeitsreaktionen werden vor allem durch Vermeidung der Exposition und Verwendung von Sonnenschutzmitteln Leberfunktionsstörungen, Arthralgien (Gelenkschmerzen), (Abgeschlagenheit), OTc-Verlängerung und Rash (Hautausschlag) können einfach durch eine Dosisreduktion von Vemurafenib oder eine Therapiepause behandelt werden. Eine einfache symptomatische Pharmakotherapie mit nichtsteriodalen Antiphlogistika unterstützt die Behandlung von Rash und Arthralgien. Kopfschmerzen sprechen auf Paracetamol gut an.

Gestützt auf neue Informationen von Daten aus der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3), veröffentlichter Literatur und aus der Pharmakovigilanzüberwachung nach Markteinführung konnten keine neuen Signale identifiziert werden, die das Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib negativ beeinflussen würden [PSUR (PBRER) vemurafenib - 17th Aug. 2012 to 16th Feb. 2013 - F. Hoffmann-La Roche LTD. Report Number 1053715]. Aus regulatorischer Sicht besteht weiterhin kein Grund für eine Black Box Warning. Zum gegenwärtigen Stand gibt es keinen Todesfall, der in Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie gebracht werden könnte.

Insgesamt betrachtet weist die geringe Inzidenz vieler Sicherheitsendpunkte der Vemurafenibtherapie in der Studie NO25026 (BRIM3) auf das sehr günstige Nutzen-Risiko Profil dieser Substanz hin.

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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-112: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<mortalität></mortalität>	<gesundheits- bezogene Lebensqualität></gesundheits- 	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>	<endpunkt></endpunkt>
<studie 1=""></studie>	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 4-113: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<vergleichs- therapie 1></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 2></vergleichs- 	<vergleichs- therapie 3></vergleichs-
1	<studie 1=""></studie>	•		•	•
2	<studie 2=""></studie>	•		•	
	<studie 3=""></studie>	•		•	
1	<studie 4=""></studie>		•	•	•
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 4-114: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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

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

Tabelle 4-115: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<studie 1=""></studie>	<hoch <br="">niedrig></hoch>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>	<hoch <br="">niedrig></hoch>

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 4-116: 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=""></studie>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

	allelität der keit der adäquate gung von relevanten		Verblindung		a te	die nen
Studie	Zeitliche Parallelität Gruppen	Vergleichbarkeit (Gruppen bzw. adi Berücksichtigung prognostisch relev Faktoren	Patient	Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
<studie 1=""></studie>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja <br="" nein="">unklar></ja>	<ja nein=""></ja>

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 4-118: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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

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

Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte für < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerungspotenzial be- einflussende Punkte
<studie 1=""></studie>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

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 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<studie 1=""></studie>	

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

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.

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

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 Nachweise für den Nutzen und Zusatznutzen basieren auf der klinischen Studie NO25026 (BRIM3) und dem historischen Vergleich. Die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie NO25026 (BRIM3) ist eine randomisierte, kontrollierte Studie. Die Studie entspricht der Evidenzstufe Ib (Verfahrensordnung des G-BA, 2. Kapitel: Bewertung medizinischer Methoden, § 11 Abs. 3) (6). Die Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt hohe Qualitätsstandards, Einzelergebnisse mit hoher Ergebnissicherheit und statistisch patientenrelevanten Effekten über vier Datenschnitte (bzw. fünf Datenschnitte für den Endpunkt "Gesamtüberleben") vorliegen.

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen zwei voneinander unabhängig durchgeführte endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikanten Effekt vorliegen, deren Ergebnisse nicht durch weitere vergleichbare endpunktbezogene ergebnissichere Studien infrage gestellt werden (7). In Ausnahmefällen kann analog zum Zulassungsverfahren auch auf der Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Nutzens oder Zusatznutzens abgeleitet werden. In diesem Fall ist den regulatorischen Anforderungen an eine pivotale Studie zu genügen. Diese sind für Europa festgelegt: CPMP Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study (8).

Die im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtete klinische Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt die genannten Kriterien ausnahmslos und genügt deshalb den Anforderungen für einen Beleg eines Nutzens und Zusatznutzens (siehe auch Abschnitt 4.2.4): Daher sind die Anforderungen an einen Beleg auf einen Zusatznutzen für die Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt.

- Verzerrungspotenzial: Die betrachtete Studie weist für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtüberleben" eine hohe Ergebnissicherheit (endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotential ist niedrig).
- Externe Validität: Die externe Validität ist aufgrund der gegenüber der in der Fachinformation angegebenen Zielpopulation wenig restriktiven Studienpopulation gegeben.
- Relevante Wirksamkeitseffekte: Die Effekte sind für den betrachteten, unverzerrten Endpunkt "Gesamtüberleben" klinisch relevant (siehe 4.4.2).
 - Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten erste Ergebnisse aus Phase I- und Phase II-Studien eine eindeutige klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorbehandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv auf die BRAF-V600 Mutation getestet

wurden. Aufgrund dieser Daten empfahlen die Zulassungsbehörden, insbesondere die FDA, maßgebliche Änderungen an der Studie, da zum einen ein größerer klinischer Nutzen von Vemurafenib angenommen werden konnte und zum anderen Patienten im Kontrollarm nicht unnötig Dacarbazin ausgesetzt werden sollten.

- Die Interimanalyse der Studie NO25026 (BRIM3) vom 14. Januar 2011 (Datenschnitt: 30. Dezember 2010) ergab eine 63%ige Reduktion des Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin. Aufgrund dieser überzeugenden Ergebnisse wurde die Studie wegen außerordentlicher Wirksamkeit von Vemurafenib vorzeitig beendet und allen Patienten des Dacarbazinkontrollarms ein Cross-over in den Vemurafenibarm ermöglicht.
- Aufgrund des hohen therapeutischen Bedarfs in dem Anwendungsgebiet "Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" wurden sowohl von der FDA als auch von der EMA beschleunigte Zulassungsverfahren bewilligt (62).
- Signifikante Effekte: Die beobachteten Unterschiede zwischen Behandlungs- und Vergleichstherapie sind statistisch signifikant und die entsprechenden Effektschätzer für das Hazard Ratio zeigen eine sehr große Überlegenheit von Vemurafenib gegenüber Dacarbazin.
- Die Datenqualität der betrachteten Studie ist hoch.
- Die beobachteten Effekte gelten über präspezifizierte Subgruppen hinweg (interne Konsistenz).

Zudem konnte die Ergebnissicherheit der im Dossier vom 17. Februar 2012 dargestellten Daten der Studie NO25026 (BRIM3) im Rahmen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Vemurafenib durch eine Ergänzung der vom G-BA geforderten Daten zusätzlich erhöht werden. Daher sind die Anforderungen an einen *Beleg* für einen Zusatznutzen für die Studie NO25026 (BRIM3) erfüllt.

Der historische Vergleich setzt die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation mit historischen, gepoolten Daten von Dacarbazinpatienten einer der Studie NO25026 (BRIM3) vergleichbaren Patientenpopulation. Die Aussagesicherheit dieses historischen Vergleichs entspricht einem Hinweis.

Sowohl die Studie NO25026 (BRIM3) als auch der historische Vergleich erfüllen hohe Qualitätsstandards und belegen die Wirksamkeit von Vemurafenib in eindrucksvoller Weise. In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Ergebnisse zum Nutzen und Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Vemurafenib basieren im Wesentlichen auf den Ergebnissen der pivotalen Studie NO25026 (BRIM3) sowie auf Daten eines wissenschaftlich anspruchsvollen historischen Vergleiches.

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

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

Die folgende Tabelle beinhaltet die Ergebnisse der im Rahmen dieser Nutzenbewertung aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte, die einen Zusatznutzen für den Patienten beinhalten. Alle weiteren untersuchten Endpunkte sind im darauffolgenden Text diskutiert.

Tabelle 4-121: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Vemurafenib vs. Dacarbazin	Ausmaß des Zusatznutzens
HR: 0,37 [0,26; 0,55] ^a p <0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	erheblich
9,23 Monate ^a [8,05; nicht erreicht] Wahrscheinlichkeit: Beleg	erheblich
55,7% [50,3%; 60,1%] vs. 38,0% [34,6%; 41,5%] ^b Wahrscheinlichkeit: Hinweis	erheblich
HR: 0,26 [0,20; 0,33] ^a p<0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	erheblich
48,4 % [41,6%; 55,2%] ^a vs. 5,5% [2,8%; 9,3%] ^a RR: 8,87 [5,03; 15,64]	erheblich
	HR: 0,37 [0,26; 0,55] ^a

Nicht relevante und/oder statistisch nicht signifikant unterschiedliche Ergebnisse sind in obiger Tabelle nicht dargestellt. Dies betrifft folgende Endpunkte:

- Zeit bis zum Ansprechen
- Ansprechdauer
- Schmerz (VAS)
- Lebensqualität (FACT-M)
- Unerwünschte Ereignisse

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Vemurafenib aus folgenden Gründen als erheblich einzustufen:

Mortalität:

Der Effekt von Vemurafenib auf das Gesamtüberleben wurde in der Studie NO25026 (BRIM3) anhand des Hazard Ratio und des medianen Überlebens abgebildet. Der Endpunkt

"Gesamtüberleben" der Studie NO25026 (BRIM3) zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber Dacarbazin (p<0,0001). Eine Hazard Rate von 0,37 (95% KI: 0,26; 0,55) für das Gesamtüberleben wurde im Anwendungsgebiet bisher nicht erreicht und stellt generell einen Therapiedurchbruch dar (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010). Auch für Patienten mit BRAF-V600 nichtE-Mutation konnte mit einer Hazard Rate von 0,11 (95% KI: 0,02; 0,54) eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (p=0,001). Dieser Effekt konnte über alle fünf Datenschnitte hinweg aufrechterhalten werden.

Tabelle 4-122: Ergebnisse zum Gesamtüberleben – Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alle Werte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)

	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
Gesamtüberleben	N	KM [95% KI] [Monate]	N	KM [95% KI] [Monate]	HR [95% KI]	p-Wert
1. Datenschnitt 30. Dezember 2010	336	9,23 [8,05; n.e.]	336	7,75 [6,28; 10,28]	0,37 [0,26; 0,55]	<0,0001
2. Datenschnitt ^a 31. März 2011	337	n.e. [9,59; n.e.]	338	8,80 [7,33; 10,28	0,47 [0,35; 0,62]	<0,0001
3. Datenschnitt ^a 03. Oktober 2011	337	13,2 [12,0; 15,0]	338	9,9 [9,1; 12,2]	0,67 [0,54; 0,84]	0,0003
4. Datenschnitt ^a 01. Februar 2012	337	13,57 [12,0; 15,2]	338	10,28 [9,1; 12,8]	0,76 [0,63; 0,93]	0,0068
5. Datenschnitt ^a 20. Dezember 2012	337	13,63 [12,02; 15,34]	338	10,28 [9,07; 12,81]	0,79 [0,66; 0,95]	0,0099

a: ohne Zensierung der Therapiewechsler

n.e.: nicht erreicht; KM: Kaplan-Meier; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

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

Das mediane Überleben des Datenschnittes 20. Dezember 2012 der Studie NO25026 (BRIM3) von 13,6 Monaten verdeutlicht zusätzlich den erheblichen Zusatznutzen von Vemurafenib. Trotz zahlreicher Dacarbazinpatienten, die zu diesem Zeitpunkt in den Vemurafenibarm gewechselt sind, kann auch zwei Jahre nach dem ersten Datenschnitt und nach dem Öffnen der Studie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vemurafenibarm nachgewiesen werden (HR 0,79; 95% KI 0,66; 0,95).

Eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens konnte zudem für zahlreiche Subgruppen, aber auch für Patienten mit BRAF-V600 nichtE-Mutation eindrucksvoll nachgewiesen werden.

Tabelle 4-123: Ergebnisse zum Gesamtüberleben der BRAF-V600 nichtE-Patienten – Studie NO25026 (BRIM3), direkter Vergleich von Vemurafenib und Dacarbazin (alle Werte ohne Zensierung der Cross-over Patienten)

	Vemurafenib		Dacarbazin		Vemurafenib vs. Dacarbazin	
Gesamtüberleben	N	KM [95% KI] [Monate]	N	KM [95% KI] [Monate]	HR [95% KI]	p-Wert
1. Datenschnitt 30. Dezember 2010	41	9,23 [8,05; 9,23]	34	6,08 [4,44; 7,75]	0,11 [0,02; 0,54]	0,001
2. Datenschnitt ^a 31. März 2011	41	n.e.	34	7,59 [5,98; 9,43]	0,24 [0,10; 0,61]	0,0012
3. Datenschnitt ^a 03. Oktober 2011	41	15,41 [11,20; n.e.]	34	9,63 [6,08; n.e.]	0,49 [0,25; 0,96]	0,0335
4. Datenschnitt ^a 01. Februar 2012	41	n.e.	34	9,63 [6,08; n.e.]	0,51 [0,27; 0,97]	0,0379
5. Datenschnitt ^a 20. Dezember 2012	41	20,44 [12,52; n.e.]	34	9,63 [6,08; 17,77]	0,49 [0,28; 0,86]	0,011

a: ohne Zensierung der Cross-over Patienten

Die methodische Problematik eines frühen Cross-overs der Studie NO25026 (BRIM3) und die Auswirkungen auf die Aussagekraft der einzelnen Datenschnitte sind in diesem Nutzendossier ausführlich diskutiert. Zur Erhöhung der Ergebnissicherheit wurde im Rahmen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Vemurafenib ein umfassender historischer Vergleich durchgeführt. Da der Endpunkt "medianes Überleben" Eigenschaften besitzt, die es erschweren, einen wissenschaftlich unbedenklichen historischen Vergleich zu ermöglichen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.1.1.4), wurden im Rahmen des historischen Vergleichs die 1-Jahres-Überlebensraten der Studie NO25026 (BRIM3) und 1-Jahres-Überlebensraten der in den historischen Vergleich eingeschlossenen Studien berücksichtigt.

Dieser historische Vergleich setzt die 1-Jahres-Überlebensraten der Patienten der Studie NO25026 (BRIM3) in Relation mit historischen, gepoolten Daten von Dacarbazinpatienten einer medizinisch-äquivalenten Patientenpopulation. Die 1-Jahres-Überlebensrate der Vemurafenibpatienten der Studie NO25026 (BRIM3) betrug 55,7% [50,3%; 60,1%] und 45,8% [40,1%; 51,5%] für Patienten im Dacarbazinarm. Eine konservative Schätzung gepoolter Dacarbazin-Überlebensraten einer der Studie NO25026 (BRIM3) medizinischäquivalenten Patientenpopulation zeigte 1-Jahres-Überlebensraten von 38,0% [34,6%; 41,5%] für Patienten unter Dacarbazinbehandlung. Eine Prädiktivität des BRAF Mutationsstatus konnte dabei im Rahmen des historischen Vergleichs ausgeschlossen werden. In der

n.e.: nicht erreicht; KM: Kaplan-Meier; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio

Konsequenz konnte mittels des historischen Vergleichs eine Differenz von 17,7% in der 1-Jahres-Überlebensrate zwischen Vemurafenib und Dacarbazin gezeigt werden. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate gleich.

Angesichts dieser Ergebnisse zum Gesamtüberleben kann man von einem Durchbruch in der Therapie des malignen Melanoms sprechen. In der Summe entsprechen die Ergebnisse der Endpunktkategorie Überlebenszeit (Mortalität) einem erheblichen Zusatznutzen.

Morbidität:

Die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung für den Vemurafenibarm (p<0,0001, Log-Rank Test). Die Hazard Ratio für Krankheitsprogression im Vemurafenibarm verglichen mit dem Dacarbazinarm war 0,26 (95% KI: 0,20; 0,33) (Datenschnitt 30. Dezember 2010). Das entspricht einer 74%igen Verringerung des Risikos einer Krankheitsprogression für den Vemurafenibarm. Aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie NO25026 (BRIM3) und da kein verblindetes Verfahren für die Endpunkterheber (z.B. adjudication board) durchgeführt wurde, ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes "Progressionsfreies Überleben" als "hoch" einzuschätzen. Dennoch liefert die Betrachtung der Daten des progressionsfreien Überleben einen weiteren wichtigen Beleg über die Wirksamkeit des Produktes für Patienten, da die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens vor dem Öffnen der Studie erfolgte und somit die auch mittels der Gesamtüberlebendaten demonstrierte Wirksamkeit von Vemurafenib eindrucksvoll unterstreicht. Damit liegt ein erheblicher Zusatznutzen in der Dimension Morbidität vor.

Im Rahmen der Studie NO25026 (BRIM3) konnte zudem in einem Therapiegebiet, in dem bislang nur Ansprechraten von 5-10% gezeigt werden konnten (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.2), eine bis dato nicht gesehene Ansprechrate von 48,4% erreicht werden. Die Ansprechrate im Vemurafenibarm betrug 48,4% (95% KI: 41,6%; 55,2%) und 5,5% (95% KI: 2,8%; 9,3%) im Dacarbazinarm (p<0,0001). Folglich betrug der Unterschied bezüglich des besten Gesamtansprechens 42,9% (95% KI: 35,4%: 50,5%) zugunsten des Vemurafenibarms (Datenschnitt vom 30. Dezember 2010). Das Ausmaß des Endpunktes "Tumoransprechen" ist als erheblich einzustufen.

Da die Analyse der Endpunkte "Ansprechdauer" und "Zeit bis zum Ansprechen" im Dacarbazinarm aufgrund sehr geringer Ansprechraten nur eine sehr kleine Patientenanzahl berücksichtigen kann, sind die Ergebnisse dieser Endpunkte mit Vorsicht zu interpretieren. Der Kaplan-Meier Schätzer für die mediane Ansprechdauer im Vemurafenibarm war 5,49 Monate (95% KI: 3,98; 5,72) und wurde nicht erreicht für den Dacarbazinarm (95% KI: 4,60; nicht erreicht) (Datenschnitt 30. Dezember 2010).

Vemurafenib konnte in der Studie NO25026 nicht nur eine besonders hohe Ansprechrate, sondern auch ein sehr schnelles Ansprechen nachweisen. Für die 106 bestätigten Responder im Vemurafenibarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 1,45 Monate (Minimum-

Maximum: 1,0 bis 5,5 Monate). Die Mehrheit der Responder (75%) sprach bereits zum Zeitpunkt der ersten Tumorbeurteilung nach Studienbeginn auf die Behandlung mit Vemurafenib an (1,6 Monate). Für die 12 bestätigten Responder im Dacarbazinarm betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 2,72 Monate (1,6 bis 5,8 Monate) (Datenschnitt 30. Dezember 2010).

Die Analyse der Schmerzpunktwerte, die von den Patienten mittels einer visuellen Analogskala berichtet wurden, zeigt, dass es insgesamt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen gab. Das Ausmaß des Endpunktes "Schmerz" ist in der Kategorie "kein Zusatznutzen nachweisbar" einzuordnen.

Lebensqualität

Zusammenfassend zeigte die Analyse des FACT-M Fragebogens und seiner Subskalen, dass sich die Lebensqualität der Patienten im Studienverlauf zwischen den Behandlungsarmen nicht unterschied. Ein Zusatznutzen auf der Ebene des Endpunktes "FACT-M" ist nicht nachweisbar.

Unerwünschte Ereignisse

Das maligne Melanom ist die am häufigsten zum Tode führende Hautkrebserkrankung und eine der aggressivsten Krebsarten des Menschen überhaupt. Obwohl weniger als 5% aller Hautkrebserkrankungen Melanome sind, verursachen sie weltweit ca. 90% aller mit Hautkrebs assoziierten Todesfälle (63, 64) Für Patienten im metastasierten Stadium (IV) ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 10% sehr schlecht (65). Abgesehen von der Früherkennung und einer rechtzeitigen chirurgischen Behandlung von frühen Stadien des malignen Melanoms existiert keine andere therapeutische Option, die einen signifikanten Prognosevorteil oder kurativen Ansatz für die betroffenen Patienten gewährleisten würde. Bis vor wenigen Jahren gab es nur eine sehr begrenzte Anzahl von Therapieoptionen für die Behandlung des metastasierten Melanoms. Der therapeutische Erfolg von Dacarbazin und Ipilimumab ist begrenzt (3). Die chirurgische Intervention bleibt weiterhin die primäre Behandlungsoption für lokalisierte kutane Melanome. Patienten mit Melanomen mit großer Tumordicke die in lokoregionäre Lymphknoten metastasieren, entwickeln häufig Fernmetastasen. Die mediane Überlebenszeit nach Beginn der Fernmetastasierung beträgt lediglich sechs bis neun Monate (12).

In der Studie NO25026 (BRIM3) waren die am häufigsten unter einer Vemurafenibtherapie berichteten unerwünschten Ereignisse (>30%): Rash (Hautausschlag), (Abgeschlagenheit), (Gelenkschmerzen), Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Arthralgien Nausea (Übelkeit), Diarrhö (Durchfall), Alopezie (Haarausfall) und Kopfschmerzen. Darüber hinaus wurde das cuSCC bei ca. 20% der Patienten beobachtet. Die Mehrheit aller dokumentierten unerwünschten Ereignisse waren von leichter oder mäßiger Intensität. Insgesamt waren die mit einer Vemurafenibtherapie verbundenen Risiken in Studie NO25026 (BRIM3) medizinisch sehr gut beherrschbar. Alle im Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie stehenden unerwünschten Ereignisse waren einfach zu diagnostizieren und behandelbar. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten

malignen Melanoms haben die Inzidenzen dieser unerwünschten Ereignisse einschließlich der sekundären Neoplasien keinen Einfluss auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib. Im Vergleich zum begrenzten therapeutischen Erfolg einer Dacarbazintherapie ist das Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib dem Nutzen-Risiko-Profil von Dacarbazin weit überlegen. Bemerkenswert am Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib ist, dass alle der oben genannten unerwünschten Ereignisse klinisch einfach beherrschbar sind. Lichtempfindlichkeitsreaktionen werden vor allem durch Vermeidung der Exposition und Verwendung von Sonnenschutzmitteln kontrolliert. Leberfunktionsstörungen, Arthralgien (Gelenkschmerzen), Fatigue (Abgeschlagenheit), **QTc-Verlängerung** (Hautausschlag) können leicht durch eine Dosisreduktion von Vemurafenib oder eine beherrscht werden. Eine symptomatische Pharmakotherapie nichtsteriodalen Antiphlogistika und/oder topischen oder seltener kurzfristigen systemischen Steroiden unterstützt die Behandlung von niedergradigen Rash und Arthralgien. Kopfschmerzen können mit Paracetamol therapiert werden. Gestützt auf neue Informationen von Daten aus der Zulassungsstudie NO25026 (BRIM3), veröffentlichter Literatur und aus der Pharmakovigilanzüberwachung nach Markteinführung konnten keine neue Signale identifiziert werden, die das Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib negativ beeinflussen würden [PSUR (PBRER) vemurafenib - 17th Aug. 2012 to 16th Feb. 2013 - F. Hoffmann-La Roche LTD. Report Number 1053715]. Aus regulatorischer Sicht besteht weiterhin kein Grund für eine Black Box Warning. Zum gegenwärtigen Stand gibt es keinen Todesfall, der in Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie gebracht werden könnte.

Insgesamt betrachtet weist die geringe Inzidenz vieler Sicherheitsendpunkte der Vemurafenibtherapie in der Studie NO25026 (BRIM3) auf das sehr günstige Nutzen-Risiko Profil dieser Substanz hin, welches im Folgenden kurz für die wichtigsten Sicherheitsendpunkte zusammengefasst wird:

NCI-CTCAE Grad ≥3 unerwünschte Ereignisse:

NCI-CTCAE Grad ≥ 3 *unerwünschte Ereignisse:* unerwünschte Ereignisse NCI-CTCAE Grad ≥ 3 traten bei 49% der Patienten, die Vemurafenib erhalten hatten, auf. Die am häufigsten dokumentierten NCI-CTCAE Grad ≥ 3 unerwünschten Ereignisse waren cuSCC, (Rash) Hautausschlag, Arthralgien (Gelenkschmerzen), Lichtempfindlichkeitsreaktionen und Erhöhung der γ -GT.

NCI-CTCAE Grad 3 unerwünschte Ereignisse: Die Qualität der unerwünschten Ereignisse in Relation zur Schwere der Grunderkrankung, eines metastasierten malignen Melanoms, stellen keine für das Stadium der Erkrankung patientenrelevanten unerwünschten Ereignisse dar. Die unerwünschten Ereignisse waren gut für die behandelnden Ärzte zu diagnostizieren und therapierbar.

NCI-CTCAE Grad 4 unerwünschte Ereignisse: Niedrige Inzidenz für eine hochwirksame onkologische Therapie. Für die häufigsten NCI-CTCAE Grad 4 der Studie NO25026 (BRIM3) besteht kein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie.

NCI-CTCAE Grad 5 unerwünschte Ereignisse: Bei keinem unter der Vemurafenibtherapie aufgetretenen tödlichen unerwünschten Ereignisse konnte ein Zusammenhang zur Vemurafenibtherapie hergestellt werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:

Für eine hochwirksame onkologische Therapie ist die Inzidenz der schweren unerwünschten Ereignisse für die Vemurafenibtherapie (33%) ein sehr guter Wert. Diese für den Patienten bedeutende schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sind in der Regel einfach zu diagnostizieren, gut zu behandeln und reversibel und wurden vom G-BA am 6. September 2012 als behandelbar eingestuft. Bis zum vierten Datenschnitt am 01. Februar 2012, der nicht in die Beurteilung des G-BA eingegangen ist, sind auf der MedDRA-SOC-Ebene keine weiteren statistisch und medizinisch bedeutsame schwerwiegende unerwünschte Ereignisse hinzugekommen. Der pharmazeutische Unternehmer schließt sich der Meinung des G-BA an: "In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber als behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führen diese bedeutenden Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens" (10). Insgesamt weist die für eine onkologische Therapie relativ niedrige Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf das sehr günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib hin.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Für eine hochwirksame onkologische Therapie stellt eine durch unerwünschte Ereignisse hervorgerufene Therapieabbruchrate von 6% einen sehr guten Wert dar und bestätigt das günstige Nutzen-Risiko-Profil von Vemurafenib.

Häufige Unerwünschte Ereignisse (nach Systemorganklassen)

In den SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautfettgewebes, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems waren alle im Zusammenhang mit Vemurafenib auftretenden unerwünschten Ereignisse in der Regel leicht zu diagnostizieren, behandelbar und reversibel. Häufig ließen sich diese unerwünschten Ereignisse durch einfache Dosisreduktion vermeiden, oder die Dosisreduktion von Vemurafenib stellte die einzige Therapiemaßnahme dar.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die deutliche statistische signifikante Überlegenheit des Dacarbazintherapiearms in dieser Kategorie war zu erwarten, da die "Unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse" speziell für Vemrafenib definiert wurden. Die Aufnahme des cuSCC und von Rash (Ausschlag) nach Studienbeginn als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erbrachte wichtige Erkenntnisse bei der medizinisch-wissenschaftlichen Einordnung dieser unerwünschten Ereignisse (siehe dort). Diese unerwünschten Ereignisse sind durch den behandelnden Arzt einfach zu diagnostizieren und heilen unter Berücksichtigung der Schwere

der Grunderkrankung folgenlos aus oder sind klinisch von untergeordneter Bedeutung (medizinisch-wissenschaftliche Begründung siehe entsprechende SOC).

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Die Behandlung mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Vemurafenib, ist mit der Entwicklung von cuSCC und Keratoakanthomen assoziiert. Das cuSCC war der häufigste Zweittumor, der im Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie aufgetreten war. Das Auftreten dieses Tumors ist für den behandelnden Arzt mit einer hohen Sensibilität bei geringer Spezifität klinisch einfach zu diagnostizieren. Die Mehrzahl dieser durch einfache Exzision operativ leicht entfernbaren Läsionen trat gewöhnlich früh im Behandlungszyklus auf, im Median mit einer Zeit von sieben bis acht Wochen bis zum ersten Auftreten. Bei Patienten, die cuSCC entwickeln, wird empfohlen, die Behandlung ohne Dosisanpassung fortzuführen (1). Das cuSCC stellt für Patienten mit einem metastasierten malignen Melanom in Relation zur Schwere der Grunderkrankung kein für das Stadium der Erkrankung patientenrelevantes unerwünschtes Ereignis dar. Zusätzlich sind noch Einzelfälle von nicht-cuSCC und neue primäre Melanome beschrieben worden.

Die Entfernung dieser Hautläsionen ist für den Patienten unangenehm und mit einem zusätzlichen Zeitaufwand verbunden, aus medizinischer Sicht jedoch führt das Auftreten des cuSCC und der anderen in der Regel auf die Haut beschränkten sekundären Neoplasien nicht zu einer Einschränkung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Vemurafenib. Das Auftreten sekundärer Neoplasien ist Gegenstand der Pharmakovigilanzüberwachung seit der Erstzulassung von Vemurafenib. Im klinischen Alltag stellt die Entfernung dieser sekundären Neoplasien keine den Patienten in seinem konkreten Krankheitszustand beeinträchtigende Nebenwirkung der Vemurafenibtherapie dar.

Gesamtfazit:

Unter Berücksichtigung der hier vorliegenden Schwere der Erkrankung des metastasierten malignen Melanoms und des Ergebnisses für den Endpunkt Überlebensdauer führt das Sicherheitsprofil von Vemurafenib nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

Erheblicher Zusatznutzen – Zusammenfassung

Im Anwendungsgebiet "Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom" mit hohem therapeutischen Bedarf stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens im direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Dacarbazin eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten (Zusatz-) Nutzens dar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist als erheblich anzusehen, da die Verlängerung der Überlebensdauer hochsignifikant ist und mit einer relativen Verminderung des Sterberisikos um 63% (p <0,0001) einhergeht.

Eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer um 89% konnte im Rahmen der Wiedereinreichung des Dossiers zur Nutzenbewertung nun auch für Patienten mit BRAF-V600 nichtE-Mutation gezeigt werden (p=0,001).

Aus dem historischen Vergleich ergibt sich eine Differenz von 17,7% in der 1-Jahres-Überlebensrate zwischen Vemurafenib und Dacarbazin. Gegenüber der beobachteten Differenz der 1-Jahres-Überlebensrate von 9,9% in der Studie NO25026 (BRIM3) kommt dies nahezu einer Verdopplung des Unterschiedes in der 1-Jahres-Überlebensrate gleich.

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

Auch die Analyse des progressionsfreien Überlebens zeigte eine statistisch signifikante erhebliche Verbesserung für den Vemurafenibarm (p<0,0001).

Das Ausmaß des Endpunktes "Tumoransprechen" ist ebenfalls als erheblich einzustufen (p<0,0001).

Alle im Zusammenhang mit der Vemurafenibtherapie stehenden unerwünschten Ereignisse waren einfach zu diagnostizieren und behandelbar. In Anbetracht der Schwere der Grunderkrankung des metastasierten malignen Melanoms haben die Inzidenzen dieser unerwünschten Ereignisse einschließlich der sekundären Neoplasien keinen Einfluss auf das sehr günstige Nutzen-Risiko Profil von Vemurafenib.

Diese Ergebnisse unterstreichen den hohen Stellenwert einer personalisierten Therapieoption wie Vemurafenib, die zielgerichtet die onkogene BRAF-Kinase hemmt. Vemurafenib leistet somit einen wesentlichen Beitrag zur personalisierten Medizin.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Da nun im Rahmen der Wiedereinreichung des Nutzendossiers von Vemurafenib sämtliche verfügbare und vom G-BA geforderte Evidenz vorgelegt wurde, beantragen wir den Beschluss über die Nutzenbewertung zeitlich unbefristet zu erlassen.

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 4-124: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit BRAF-V600 Mutation- positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom	erheblich

4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.

Nicht zutreffend.

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-125: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

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

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

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.

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

NO25026 (BRIM3)

- Registereintrag: clintrials.gov: NCT01006980 (30)
- Studienbericht NO25026 (BRIM3): April 2011 (44)
- Publikation zur Studie NO25026 (BRIM3):
 - Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, Hogg D, Lorigan P, Lebbe C, Jouary T, Schadendorf D, Ribas A, O'Day SJ, Sosman JA, Kirkwood JM, Eggermont AM, Dreno B, Nolop K, Li J, Nelson B, Hou J, Lee RJ, Flaherty KT, McArthur AG; BRIM-3 Study Group. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. N Engl J Med 2011; 364(26):2507-16. (29)
 - Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, Reis-Filho JS, Kong X, Koya RC, Flaherty KT, Chapman PB, Kim MJ, Hayward R, Martin M, Yang H, Wang Q, Hilton H, Hang JS, Noe J, Lambros M, Geyer F, Dhomen N, Niculescu-Duvaz I, Zambon A, Niculescu-Duvaz D, Preece N, Robert L, Otte NJ, Mok S, Kee D, Ma Y, Zhang C, Habets G, Burton EA, Wong B, Nguyen H, Kockx M, Andries L, Lestini B, Nolop KB, Lee RJ, Joe AK, Troy JL, Gonzalez R, Hutson TE, Puzanov I, Chmielowski B, Springer CJ, McArthur GA, Sosman JA, Lo RS, Ribas A, Marais R. RAS Mutations in Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas in Patients Treated with BRAF Inhibitors. N Engl J Med 2012; 366(3):207-15. (34)
- Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden: Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report (66, 67)
- Bewertungsbericht der Zulassungsbehörden: Rapporteur and co-rapporteur day 170 joint response assessment report (68, 69)
- Clinical Study Report Addendum No. 2 NO25026 (BRIM3): Juni 2012 (38)
- Clinical Study Report Addendum No. 1050643 NO25026 (BRIM3): Mai 2012 (15)
- Clinical Study Report Addendum 1052726 NO25026 (BRIM3): September 2012 (58)

- Clinical Study Report Update NO25026 (BRIM3): Mai 2012 (70)
- Zusatzanalysen zu den unerwünschten Ereignissen (71)
- Subgruppenanalysen (72)

4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Roche Registration Limited. Fachinformation Zelboraf® 240 mg Filmtabletten, Stand: Juni 2013.2013.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2011-B-019, Stand: 01. November 2011 2011
- (3) Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Spatz A, et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer. 2010;46(2):270-83.
- (4) Bundesministerium der Justiz. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AMNutzenV), Stand: 28.12.2010.2010.
- (5) Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung, Stand: 15. Juli 2013. "Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes vom 20 Dezember 1988, BGBl I S 2477, 2482), das durch Artikel 1 des Gesetzes vom 15 Juli 2013 (BGBl I S 2423) geändert worden ist" 2013.
- (6) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 11. Juni 2013.2013.
- (7) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 4.0 vom 23.09.2011. Zuletzt geändert: 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf. Abgerufen am: 05.08.2013.
- (8) Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study. CPMP/EWP/2330/99 2001.
- (9) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vemurafenib.2012.
- (10) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII- Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SBG V Vemurafenib.2012.
- (11) Eigentler T. Grundlagen der tumorspezifischen Dokumentation in klinischen Studien in der Dermatoonkologie. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R,

- Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 43-7.
- (12) Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-j, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(36):6199-206.
- (13) Lalondrelle S, Khoo V. Brain metastases. Clinical Evididence (Online). 2009;2009. pii: 1018.:1018.
- (14) European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev4 2012.
- (15) Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Addendum No. 1050643 NO25026 BRIM 3: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. Research Report Number 1050643. May, 2012.2012.
- (16) European Medicines Agency (EMA). Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012 2012.
- (17) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie.2011.
- (18) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Vemurafenib Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.2012.
- (19) Schlesinger-Raab A. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Krebspatienten mit malignem Melanom und Mammakarzinom im Vergleich Eine Evaluation in der Routineversorgung.2010.
- (20) Cornish D, Holterhues C, van de Poll-Franse LV, Coebergh JW, Nijsten T. A systematic review of health-related quality of life in cutaneous melanoma. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 2009;20 Suppl 6:vi51-vi8.
- (21) Cormier JN, Davidson L, Xing Y, Webster K, Cella D. Measuring quality of life in patients with melanoma: development of the FACT-melanoma subscale. Journal of Supportive Oncology. 2005;3(2):139-45.
- (22) Cormier JN, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Mansfield PF, Camacho LH, et al. Prospective Assessment of the Reliability, Validity, and Sensitivity to Change of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma Questionnaire. Cancer. 2008;112(10):2249-57.
- (23) European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E 2 A: Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. CPMP/ICH/377/95. 1995.
- (24) Bundesministerium der Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz AMG), Stand: 12.07.2013. "Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12 Dezember 2005 (BGBl I S 3394), das durch Artikel 1 der Verordnung vom 12 Juli 2013 (BGBl I S 2439) geändert worden ist" 2013.
- (25) Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2007/2008.2012.
- (26) American Joint Committee on Cancer. Staging Melanoma TNM Staging System, Stand: Januar 2010. Zuletzt geändert: 2010. Verfügbar unter: http://www.melanomacenter.org/staging/tnmstagingsystem.html. Abgerufen am: 2012/01/18/.

- (27) Wollina U, Hansel G, Koch A, Klemm E, Ludwig K, Degen K-W, et al. Diagnostik und therapeutisches Vorgehen bei extrakutanem Melanom und unbekanntem Primarius. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 404-14.
- (28) Menzies AM, Visintin L, Chatfield MD, Carlino MS, Howle JR, Scolyer RA, et al. BRAF mutation by age-decade and body mass index in metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;29:suppl; abstr 8507.
- (29) Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. The New England journal of medicine. 2011;364(26):2507-16.
- (30) ClinicalTrials.gov. A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3). Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01006980. Abgerufen am: 26.06.2013.
- (31) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2009-012293-12-NL. Abgerufen am: 26.06.2013.
- (32) Roche trials database. A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3). Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: http://www.roche-trials.com/trialDetailsGet.action?studyNumber=NO25026. Abgerufen am: 26.06.2013.
- (33) Hoffmann-La Roche Inc. Clinical Study Report NO25026 BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine.2011.
- (34) Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bollag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. The New England journal of medicine. 2012;366(1533-4406 (Electronic)):207-15.
- (35) Lipomed GmbH. Fachinformation Dacarbazin Lipomed, Stand: April 2010.2010.
- (36) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH. Fachinformation Detimedac[®], Stand: September 2010.2010.
- (37) Chiarion Sileni V, Nortilli R, Aversa SML, Paccagnella A, Medici M, Corti L, et al. Phase II randomized study of dacarbazine, carmustine, cisplatin and tamoxifen versus dacarbazine alone in advanced melanoma patients. Melanoma Res. 2001;11:189-96.
- (38) Hoffmann-La Roche Inc. Clinical Study Report Addendum No. 2 NO25026 –BRIM 3: A Randomized, Openlabel, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients With Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. Research Report Number 1050908, June 2012.2012.
- (39) Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 202429Orig1s000 Summary Review.2011.
- (40) ClinicalTrials.gov. Safety Study of PLX4032 in Patients With Solid Tumors. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00405587. Abgerufen am: 26.06.2013.

- (41) ClinicalTrials.gov. A Study of Vemurafenib in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949702. Abgerufen am: 26.06.2013.
- (42) Hoffmann-La Roche. Protokoll des Nationalen Scientific Advice mit der Schwedischen Behörde (MPA) vom 17.06.2009.2009.
- (43) Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.2007.
- (44) F. Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Protocol Protocol Number NO25026-EU-D RO5185426 Eudract Number 2009-012293-12 BRIM3: A randomized, open-label, controlled, multicenter, Phase III in previously untreated patients with unresectable stage IIIC or stage IV melanoma with V600E BRAF Mutation receiving RO5185426 or Dacarbazine.2011.
- (45) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2012-03-15-D-029, Vemurafenib zur Behandlung des Melanoms, Ihre Anfrage zur Befristung des Beschlusses vom 6. September 2012.2012.
- (46) Hauschke D. Stellungnahme BRIM3-Zwischenanalysen.2012.
- (47) Lange S, Kaiser T, Beatrice-Schüler Y, Skipka G, Vervölgyi V, Wieseler B. Bewertung der klinischen Relevanz bei der Nutzenbewertung Ein formalisiertes Vorgehen zur Bewertung der Relevanz von Gruppenunterschieden auf Skalen. IQWiG im Dialog; Köln 2010.
- (48) Victor N. On Clinically Relevant Differences and Shifted Nullhypotheses. Methods of Information in Medicine. 1987;26(3):109-16.
- (49) Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. Lancet. 2002;359:1686-9.
- (50) Snapinn S, Jiang Q. On the clinical meaningfulness of a treatment's effect on a time-to-event variable. Statistics in Medicine. 2011;30(19):2341-8.
- (51) Garbe C. Gutachten zum Überleben von Patienten mit metastasiertem Melanom mit primärer systemischer Therapie mit DTIC/Temozolomid Historische Kontrollgruppe.2013.
- (52) Pflugfelder A, Kochs C, Czeschik C, Garbe C, Schadendorf D. Malignes Melanom S3-Leitlinie "Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms". AWMF Registrierungsnummer: 032-024OL: Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.; 2013.
- (53) Röhmel J. A historical analytical review regarding survival of patients with metastatic melanoma (unresectable stage III or stage IV) and systemic treatment with DTIC/TMZ.2013.
- (54) DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials. 1986;7(3):177-88.
- (55) Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer. 2009;45(2):228-47.
- (56) Maintenance Support Services Organization. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 13.1.2011.
- (57) National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.2010.
- (58) Hoffmann-La Roche Ltd. Clinical Study Report Addendum No. 1052726 NO25026 BRIM 3: A Randomized, Open-Label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma

- with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or DTIC. Safety Update, September 2012.2012.
- (59) Roche Products Ltd. EU Risk Management Plan Zelboraf®/ Vemurafenib Version 6.0 (Clinical cut-off date 16. August 2012).2012.
- (60) Callahan MK, Rampal R, Harding JJ, Klimek VM, Chung YR, Merghoub T, et al. Progression of RAS-mutant leukemia during RAF inhibitor treatment. The New England journal of medicine. 2012;367(24):2316-21.
- (61) Roche Pharma AG. Rote Hand Brief Zelboraf® (Vemurafenib) Wichtige Arzneimittelwarnung: Risiko für eine Progression maligner Erkrankungen und Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) in Verbindung mit Zelboraf® (Vemurafenib).2013.
- (62) European Medicines Agency (EMA). Vemurafenib Roche Registration Limited Request for accelerated assessment Outcome of April 2011 CHMP meeting.2011.
- (63) American Cancer Society. Melanoma Skin Cancer.2011.
- (64) Garbe C. Malignes Melanom. In: Szeimies R-M, Hauschild A, Garbe C, Kaufmann R, Landthaler M, Hrsg. Tumoren der Haut: Grundlagen, Diagnostik und Therapie in der dermatologischen Onkologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. S. 79-86.
- (65) Garbe C. Zentralregister Malignes Melanom der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: Untersuchungen zur Metastasierung des malignen Melanoms.2011.
- (66) European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report Overview. Procedure No EMEA/H/C/2409 2011.
- (67) European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Day 150 Joint Response Assessment Report Clinical Assessment of the responses to the CHMP List of Questions. EMEA/H/C/2409 2011.
- (68) European Medicines Agency (EMA). Rapporteurs' Day 170 Joint Response Assessment Report Clinical Assessment of the responses to the CHMP List of Questions. Procedure No EMEA/H/C/2409 2011.
- (69) European Medicines Agency (EMA). Rapporteur and co-rapporteur Updated Day 170 Joint Response Assessment Report Overview. Procedure No EMEA/H/C/2409 2011.
- (70) Hoffmann-La Roche Inc. Clinical Study Report Update NO25026 –BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously Untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF Mutation Receiving RO5185426 or Dacarbazine. Overall Survival Update. Research Report Number 1055972. May 2013.2013.
- (71) Roche Pharma AG. NO25026 (BRIM3) Unerwünschte Ereignisse Zusatzanalysen.2013.
- (72) Roche Pharma AG. NO25026 (BRIM3) Subgruppenanalysen.2013.
- (73) ClinicalTrials.gov. A Phase 3 Study Comparing GDC-0973, a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients With Metastatic Melanoma. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689519. Abgerufen am: 27.06.2013.
- (74) ClinicalTrials.gov. A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy. Zuletzt geändert: 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01849666. Abgerufen am: 27.06.2013.
- (75) ClinicalTrials.gov. A Study of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Single Dose RO5185426 And the Safety And Efficacy of Continuous Administration in Patients With BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma. Zuletzt

- geändert: 2013. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01264380. Abgerufen am: 27.06.2013.
- (76) Pocock SJ, Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. Biometrics. 1975;91:103-15.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: "1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname EMBASE

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 08.12.2010

Zeitsegment 1980 to 2010 week 50

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

[Quelle¹⁹] – 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

Für das zu bewertenden Arzneimittel Vemurafenib wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien in den Datenbanken EMBASE.

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.

MEDLINE und Cochrane durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Tabelle 4-126, Tabelle 4-127 und Tabelle 4-128 dargestellt. Die Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien.

Die Suche wurde für den Abschnitt 4.3.1.1.2 durchgeführt.

Datenbankname EMBASE

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 11.06.2013

Zeitsegment 1947 bis 10. Juni 2013

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

[Quelle²⁰] – Strategy minimizing difference between sensitivity and

specificity

Tabelle 4-126 (Anhang): Ovid-Suchstrategie für EMBASE

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Melanoma/ or melanoma.mp.	128.999
2	(Zelboraf or Vemurafenib or PLX or PLX4032 or PLX 4032 or RO5185426 or RG7204).mp.	1.933
3	(random* or double-blind*).tw.	878.199
4	placebo*.mp.	319.266
5	3 or 4	1.041.934
6	1 and 2 and 5	156

_

²⁰ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Datenbankname MEDLINE

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 11.06.2013

Zeitsegment 1946 bis 11.Juni 2013

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

[Quelle²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and

specificity

Tabelle 4-127 (Anhang): OVID-Suchstrategie für MEDLINE

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Melanoma/ or melanoma.mp.	91.540
2	(Zelboraf or Vemurafenib or PLX or PLX4032 or PLX 4032 or RO5185426 or RG7204).mp.	607
3	randomized controlled trial.pt.	366.426
4	(randomized or placebo).mp.	593.855
5	3 or 4	593.855
6	1 and 2 and 5	21

Datenbankname Cochrane

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 11.06.2013 **Zeitsegment** 1991-2013

Suchfilter Es wurde kein Suchfilter verwendet.

Tabelle 4-128 (Anhang): OVID-Suchstrategie für Cochrane

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Melanoma/ or melanoma.mp.	1.579
2	(Zelboraf or Vemurafenib or PLX or PLX4032 or PLX 4032 or RO5185426 or RG7204).mp.	3
3	1 and 2	1

²¹ 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.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister clinicaltrials.gov

Internetadresse http://www.clinicaltrials.gov

Datum der Suche 08.12.2010

Suchstrategie (Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid)

[ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV")

[PHASE]

Treffer 23

Studienregister clinicaltrials.gov

Internetadresse http://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced

Datum der Suche 11.06.2013

Suchstrategie melanoma AND Zelboraf OR Vemurafenib OR PLX OR PLX4032

OR PLX 4032 OR RO5185426 OR RG7204

Treffer 49

Ergebnisse clinicaltrials.gov			
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie	
11-091	NCT01474551	Vemurafenib (R05185426) in Poor Performance Status Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma Harboring a V600EBRAF Mutation	
CA184-161	NCT01400451	Ph I/II Ipilimumab Vemurafenib Combo	
ML25597	NCT01248936	A Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma	
MO25515	NCT01307397	An Expanded Access Study of RO5185426 in Patients With Metastatic Melanoma	
MO25653	NCT01253564	A Study of RO5185426 in Previously Treated Melanoma Patients With Brain Metastases	

Ergebnisse clinical	trials.gov	
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie
MO25743	NCT01378975	A Study of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases
NO25026	NCT01006980	A Study of RO5185426 in Comparison With Dacarbazine in Previously Untreated Patients With Metastatic Melanoma (BRIM 3)
NO25395	NCT01271803	A Study of RO5185426 And GDC-0973 in Patients With BRAF-Mutation Positive Metastatic Melanoma
NP22657	NCT00949702	A Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma
NP22676	NCT01001299	A Pharmacokinetic Study of RO5185426 in Combination With a Drug Cocktail in Patients With Metastatic Melanoma
NP25158	NCT01164891	A Pharmacokinetic and Metabolism Study of 14C-labeled RO5185426 on Patients With Metastatic Melanoma
NP25163	NCT01107418	A Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of RO5185426 in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma
NP25247	NCT01143753	A Study of RO5212054 (PLX3603) in Patients With BRAF V600-mutated Advanced Solid Tumours
NP25396	NCT01264380	A Study of the Effect of Food on the Pharmacokinetics of Single Dose RO5185426 And the Safety And Efficacy of Continuous Administration in Patients With BRAF V600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma
PLX06-02	NCT00405587	Safety Study of PLX4032 in Patients With Solid Tumors
PLX108-09	NCT01826448	A Phase 1b Open Label, Dose Escalation Study of PLX3397 in Combination With Vemurafenib in V600-mutated BRAF Melanoma
ML27894	NCT01495988	Trial of Vemurafenib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma
NCI-2013-00808	NCT01835184	Cabozantinib-S-Malate and Vemurafenib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or That Cannot Be Removed By Surgery
NCI-2012-00238	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib
BCC-MEL-11-03	NCT01638676	A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Melanoma Patients
GO28141	NCT01689519	A Phase 3 Study Comparing GDC-0973, a MEK Inhibitor, in Combination With Vemurafenib vs Vemurafenib Alone in Patients With Metastatic Melanoma
MLN28305	NCT01813214	The Effects of Vemurafenib on Immunity in Patients With Melanoma
116513	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma
MCC-16992	NCT01659151	Vemurafenib With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer & High Dose IL-2 Metastatic Melanoma
12PLK01	NCT01683188	HD IL-2 + Vemurafenib in Patients With BRAF Mutation Positive Metastatic Melanoma

Ergebnisse clinicaltrials.gov			
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie	
GP28384	NCT01656642	A Study of The Safety and Pharmacology of MPDL3280A Administered in Combination With Vemurafenib (Zelboraf®) in Patients With Previously Untreated BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma	
Protocol 11952	NCT01512251	BKM120 Combined With Vemurafenib (PLX4032) in BRAFV600E/K Mutant Advanced Melanoma	
1208010666	NCT01781026	Phase 2 Study of Neoadjuvant Vemurafenib in Melanoma Patients With Untreated Brain Metastases	
120114	NCT01585415	Vemurafenib and White Blood Cell Therapy for Advanced Melanoma	
12-088	NCT01611675	Leflunomide+Vemurafenib in V600 Mutant Met. Melanoma	
MCC-17013	NCT01657591	Study of XL888 With Vemurafenib for Patients With Unresectable BRAF Mutated Stage III/IV Melanoma	
P1446A-05/72/12	NCT01841463	Study of an Oral Cdk Inhibitor Administered With an Oral BRAF Inhibitor in Patients With Advanced or Inoperable Malignant Melanoma With BRAF Mutation	
CA184-240	NCT01673854	Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma	
12-343	NCT01754376	Combined BRAF-Targeted Therapy & Immunotherapy for Melanoma	
GO27826	NCT01667419	A Study of Vemurafenib Adjuvant Therapy in Patients With Resected Cutaneous BRAF Mutant Melanoma	
NO25390	NCT01519323	A Study of Vemurafenib in Pediatric Patients With Stage IIIC or Stage IV Melanoma Harboring BRAFV600 Mutations	
ML27763	NCT01586195	Study Of Zelboraf (Vemurafenib) in Patients With Locally-Advanced, Unresectable, Stage IIIc Or Metastatic Melanoma and Activating Exon 15 BRAF Mutations Other Than V600E	
2011-0847	NCT01603212	Systemic Therapy With Interferon, Interleukin-2 and BRAF Inhibitor	
GO28054	NCT01765556	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Ketoconazole on Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma	
GO28394	NCT01765569	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on Digoxin in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Melanoma	
PX-866-007	NCT01616199	Study of PX-866 and Vemurafenib in Patients With Advanced Melanoma	
HCI64498	NCT01843738	Radiation Use During Vemurafenib Treatment	
GO28052	NCT01765543	A Pharmacokinetics Study to Investigate the Effect of Rifampin on Vemurafenib in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy	
GO28398	NCT01849666	A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Phenprocoumon in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy	
GO28397	NCT01851824	A Study of the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of Acenocoumarol in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy	

Ergebnisse clinicaltrials.gov			
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie	
GO28396	NCT01844674	A Study on the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Tizanidine in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancies	
TCD12739	NCT01673737	A Phase I/Ib Trial for the Evaluation of SAR260301 in Monotherapy or in Combination With Vemurafenib in Patients With Various Advanced Cancer	
2012-0153	NCT01596140	Vemurafenib in Combination With Everolimus or Temsirolimus With Advanced Cancer	
201304715	NCT01876641	Treatment of a Resistant Disease Using Decitabine Combined With Vemurafenib	

Studienregister ICTRP

Internetadresse http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx

Datum der Suche 11.06.2013

Suchstrategie melanoma AND Zelboraf OR Vemurafenib OR PLX OR PLX4032

OR PLX 4032 OR RO5185426 OR RG7204

Recruitment status: ALL

Treffer 46

zusätzliche Ergebnisse ICTRP			
Studiennummer	Identifikationsnummer	Name der Studie	
ANZMTG 01.10	ACTRN12613000198729	Study of increasing doses of genetically modified GD2-specific T cells in patients with metastatic melanoma	
MEK116513	EUCTR2011-006088-23-SE	A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, in combination together for treating a specific type of melanoma compared to another drug, vemurafenib that is approved for treatingthe same type of melanoma.	
MO28072	EUCTR2011-004426-10-GB	An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers	
PLX108-01	NCT01004861	Safety Study of PLX108-01 in Patients With Solid Tumors	

Studienregister Roche trials database

Internetadresse http://www.roche-trials.com/searchFullText.action?drug=2

Datum der Suche 12.06.2013

Category Protocol Registry

	Suchbegriffe	Treffer
1	PLX	0
2	PLX4032	5
3	PLX 4032	5
4	RO5185426	28
5	RG7204	6
6	Vemurafenib	28
7	Zelboraf	28
	Gesamt	28
eine Dublettenprüfung wurde per Hand durchgeführt		

zusätzliche Ergebnisse Roche trials database		
Studiennummer	Name der Studie	
GO28399	An Extension (Rollover) Study of Vemurafenib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Malignancies Previously Enrolled in an Antecedent Vemurafenib Protocol	
NO25530	A Study of RO5185426 (Vemurafenib) in Patients With Metastatic or Unresectable Papillary Thyroid Cancer Positive for the BRAF V600 Mutation	
GO28053	A Study of The Impact of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Vemurafenib in BRAF V600 Mutation-Positive Cancer Patients	
ML28471	Comparison of In-House Methods and Cobas BRAF V600 Mutation Assay in Melanoma Tumor Samples	
ML28560	A Screening Study to Detect BRAF V600 Mutation-Positive Patients For Enrollment into Clinical Research Studies of Zelboraf (Vemurafenib)	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Tabelle 4-129 (Anhang): Im Volltext ausgeschlossene nicht relevante Publikationen

	Publikation	Ausschlussgrund
1	Agarwala SS, Di Pietro A, Flaherty KT, Garbe C, Grob JJ, Kashani-Sabet M, et al. Meeting report from the third global workshop on melanoma. Pigment Cell and Melanoma Research. 2010;23(5):e1-e7.	E6: Keine Vollpublikation einer Studie
2	Andrews A. Novel agents boost survival in metastatic melanoma. American Health and Drug Benefits. 2011;4(4 SPEC. ISSUE).	E6: Keine Vollpublikation einer Studie
3	Chapman P, Wolchok J, Sondak VK, Eggermont AMM. Q and A: New melanoma drugs in community practice. Oncology Report. 2011(JULY-AUGUST):31.	E6: Keine Vollpublikation einer Studie
4	Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JBAG, Ribas A, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2011;1).	E6: Keine Vollpublikation einer Studie
5	Hauschild A, McArthur GA, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: An update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Pigment Cell and Melanoma Research. 2011;24 (5):1021.	E6: Keine Vollpublikation einer Studie
6	McArthur G, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Lee RJ, et al. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E-mutated melanoma: Updated survival results from a phase III randomised, open-label, multicentre trial. European Journal of Cancer. 2011;47:14.	E6: Keine Vollpublikation einer Studie
7	McArthur G, Hauschild A, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Ribas A, et al. Efficacy of vemurafenib in BRAFV600K mutationpositive melanoma disease-results from the phase 3 clinical study BRIM3. Pigment Cell and Melanoma Research. 2012;25 (6):871.	E6: Keine Vollpublikation einer Studie
8	Young K, Minchom A, Larkin J. BRIM-1, -2 and -3 trials: improved survival with vemurafenib in metastatic melanoma patients with a BRAF(V600E) mutation. Future Oncology. 2012;8(5):499-507.	E6: Keine Vollpublikation einer Studie

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-130 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

	Studi	enkategorie		verfi	iigbare Datenquellen	a
Studie	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation (ja/nein
	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	[Zitat])
ggf. Zwi	ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools					
placebok	controlliert					
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

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

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-131 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

	Stud	ienkategorie		verfügbare Datenquellen ^a		
Studie	Studie zur Zulassung des zu	gesponserte Studie ^b	Studie Dritter	Studienbericht	Registereintrag ^c	Publikation
	bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein)	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])	(ja/nein [Zitat])
ggf. Zwisch	ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools					
placebokon	trolliert					
aktivkontro	lliert, zweckmäßi	ige Vergleichst	herapie(n)			
NO25026	ja	ja	nein	ja (33)	ja (30)	ja (29), (34)
aktivkontrol	liert, Vergleichsari	m abweichend v	on der zwe	ckmäßigen Vergleic	chstherapie	
GO28141	nein	ja	nein	nein	ja, (73)	nein
GO28398	nein	ja	nein	nein	ja, (74)	nein
NP25396	nein	ja	nein	nein	ja, (75)	nein

a: Bei Angabe "ja" sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.

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

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-132 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 4-132 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie NO25026 (BRIM3)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und	Ko-primäre Endpunkte:
	Hypothesen	Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib als Monotherapie im Vergleich zu Dacarbazin anhand von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem metastasiertem Melanom (nicht-resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV)
		Sekundäre Endpunkte:
		- Weitergehende Bewertung der Wirksamkeit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin basierend auf die beste Gesamtansprechrate (BORR), Ansprechdauer und Zeit bis zum Ansprechen
		- Bewertung des Verträglichkeits- und Sicherheitsprofils von Vemurafenib auf Basis der National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (Version 4.0)
		- Weiterführende Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils (PK) von Vemurafenib
		- Validierung des cobas® 4800 BRAF-V600 Mutationstests als begleitendes diagnostisches Testverfahren zur Identifizierung von BRAF-V600 Mutationen in der DNS, die aus Formalin-fixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben extrahiert wurden
		Exploratorische Endpunkte:
		- Untersuchung der Lebensqualität (QoL) der Behandlungsgruppen mittels des Fragebogens FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma) (Version 4), einer Schmerzskala (visuelle Analogskala, VAS) und des Fragebogens Physical symptom- improvement outcomes
		- Beurteilung des Ansprechens von Melanomen, welche bestimmte V600 nichtE Mutationen (z.B. V600K und V600D) in Kodon 600 des BRAF Gens tragen auf Vemurafenib
		- Untersuchung weiterer möglicherweise relevanter Biomarker:
		- um das weitere Ansprechen auf Vemurafenib zu

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		prognostizieren
		- um die primäre oder erworbene Resistenz gegenüber Vemurafenib aufzuklären
		 um die pharmakodynamischen Effekte von Vemurafenib zu zeigen
		- um die Erkrankung zu beobachten
		Beurteilung der molekularen Charakteristika von Plattenepithelkarzinomen (squamous cell carcinomas, SCCs), die eventuell bei Patienten beobachtet werden, die mit Vemurafenib behandelt wurden
	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z.B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, offene, multizentrische, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Vemurafenib im Vergleich zu Dacarbazin in zuvor unbehandelten Patienten mit histologisch gesichertem BRAF-V600 Mutation-positivem metastasiertem Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, entweder: - in den Behandlungsarm A: Vemurafenib oral, zweimal täglich (bid), jeweils in der Dosierung von 960 mg
		oder - in den Kontrollarm B: Dacarbazin intravenös 1.000 mg/m² an Tag 1 alle drei Wochen (3 Wochen Zyklus). Figure 1 Study Design and Endpoint Summary Arm A: RO5185426 (960 mg) Endpoints: 1: OS, PFS 2: BORR, duration of
		Screening = 28 days Interview or al bid or al
		Es wurde mit dem Einschluss von 680 Patienten in die Studie geplant. Zwischen dem 4. Januar 2010 und 16. Dezember 2010 wurden insgesamt 675 Patienten randomisiert in die Studie aufgenommen: 337 Patienten in den Vemurafenibarm und 338 Patienten im Dacarbazinarm.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment B wurde am 08. Juni 2010 umgesetzt: - Es wurde klargestellt, dass bestimmte Daten zur medizinischen Vorgeschichte bei allen gescreenten Patienten entfernt werden (d.h. bei BRAF-negativen Patienten blieb nur der letzte verfügbare LDH-Wert

Item ^a	Charakteristikum	Stu	dieninformation
			erhalten)
		-	Die Information bzgl. der BRAF-Analyse mittels cobas [®] 4800 BRAF-V600 und die Durchführung der Analyse wurden klargestellt (insbesondere die Beschaffenheit der Formalin-fixierten, in Paraffin- eingebetteten Tumorproben zur Bestimmung der BRAF Mutation wurden näher spezifiziert).
		-	Es wurde ergänzt, dass die BRAF Mutationsanalyse durchgeführt wird, nachdem die Einwilligungserklärung unterschrieben wurde aber vor allen anderen Screeningmaßnahmen, und dass alle folgenden Screeningmaßnahmen nur dann durchgeführt werden, wenn das Ergebnis des cobas® Tests positiv ist.
		-	Der zeitliche Verlauf der klinischen Untersuchungen und Abläufe wurde klargestellt und dem neuen Untersuchungsplan angepasst.
		-	Bei Patienten, bei denen ein CT-Scan kontraindiziert war, wurde klargestellt, dass sie mittels Magnetresonanz-Verfahren untersucht werden können, um sie hinsichtlich nicht-cuSCC zu überwachen.
		-	Um den Gebrauch der VAS zu vereinfachen, wurde die Gebrauchsanweisung so geändert, dass Patienten ganze Zahlen einkreisen konnten, statt auf einer Linie das Ausmaß ihres Schmerzes zu markieren.
		-	Es wurden Ergänzungen bzgl. der akzeptablen Dauer der Verzögerung/Unterbrechung der Vemurafenibgabe vorgenommen, um klarzustellen, wann Verzögerungen/Unterbrechungen in Abhängigkeit des Schweregrades der unerwünschten Ereignisse auftreten.
		-	Ein Abschnitt über die Beurteilung der Compliance bzgl. Dacarbazin wurde ergänzt.
		-	Es wurde klargestellt, dass alle Fälle von cuSCC als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet werden müssen.
			nendment C, umgesetzt am 01. November 2011 (vor der erimanalyse des Gesamtüberlebens):
		-	Der geschätzte Behandlungseffekt von Vemurafenib, gemessen an dem Hazard Ratio für Tod, wurde von 0,75 nach 0,65 geändert (basierend auf einer Änderung des geschätzten medianen Gesamtüberlebens im Vemurafenibarm von 10,67 nach 12,3 Monate); Grund waren die vorläufigen Ergebnisse von Phase I- und Phase II-Studien, die darauf hindeuteten, dass das mediane Überleben der Vemurafenibpatienten länger als geplant sein würde; zusammen mit einer Änderung des Typ 1-Fehlers (siehe Punkt 4 unten) ergab dies eine Verminderung der Zahl der Todesfälle, die für die finale Analyse notwendig war (196 statt 468 Todesfälle; es sei angemerkt, dass die geplante Power [80%] zum Nachweis eines Behandlungseffekts noch geändert wurde).
		-	Die Anzahl der Interimanalysen für Gesamtüberleben wurde von zwei (bei 50% und 75%) nach eins (bei 50%)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und die Methode zur Bestimmung der Wirksamkeitsgrenzen von O'Brien nach Pocock geändert. Progressionsfreies Überleben wurde als ko-primärer Endpunkt und als Teil der primären Studienziele ergänzt, da progressionsfreies Überleben bei Patienten mit metastasiertem Melanom einen klinischen Nutzen darstellt; progressionsfreies Überleben wurde somit als ko-primärer Endpunkt zu Gesamtüberleben ergänzt, um die gesammelte Evidenz eines Behandlungseffekt von Vemurafenib zu stärken; es wurde spezifiziert, dass die finale Analyse von progressionsfreies Überleben zum gleichen Zeitpunkt wie die Interimanalyse des Gesamtüberlebens stattfinden würde. Die Typ 1-Fehlerrate wurde von 0,025 (zweiseitig) nach 0,05 (zweiseitig) geändert, da sie nach Ansicht des Sponsors adäquat für diese Studie war; Typ 1-Fehler für die ko-primären Endpunkte waren 0,045 (zweiseitig) für Gesamtüberleben und 0,005 (zweiseitig) für progressionsfreies Überleben, um eine Typ 1-Fehlerrate von 0,05 (zweiseitig) für die Studie aufrecht erhalten zu können. Die Möglichkeit eines Cross-overs vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm wurde eingeräumt, falls diese von Seiten des DSMB auf Grundlage der Interimanalyse des Gesamtüberlebens empfohlen wurde. Cross-over war nur
		 unter bestimmten Bedingungen erlaubt (siehe Protokoll). Nach Datenbankschluss für diesen Studienbericht wurde ein weiteres Amendment umgesetzt. Amendment D, umgesetzt am 16. Februar 2011: Es wurde allen Patienten die Möglichkeit des Cross-overs von der Dacarbazingruppe zur Vemurafenibgruppe gegeben (einschließlich Patienten, die eine systemische Therapie in Folge einer progredienten Erkrankung erhielten, und solchen mit asymptomatischen Hirnmetastasen). Die Auswaschperiode betrug 14 Tage. Cross-over von der Vemurafenibgruppe zur Dacarbazingruppe wurde verboten. Vorsichtsmaßnahmen zur Begleitmedikation wurden ergänzt hinsichtlich möglicher Arzneimittel-Wechselwirkungen mit allen Begleitmedikationen, die durch CYP450 1A2, 3A4 und 2C9 metabolisiert werden, solchen, die CYP3A4 inhibieren oder induzieren, und Medikationen und Ergänzungsstoffen, die sich auf QT-Intervallverlängerungen auswirken. Stärkere Überwachung von EKGs und Elektrolyten, bevor mit der Behandlung mit Vemurafenib begonnen wird und während der Behandlung, um mögliche QTc-Verlängerungen zu behandeln. Die Beurteilung und Untersuchung von molekularen
		Charakteristika verdächtiger Läsionen, zusätzlich zur Beurteilung von cuSCC, wurden ergänzt.
4	Probanden / Patienten	Die Zielpopulation der Studie waren erwachsene Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(≥18 Jahre) beider Geschlechter mit histologisch gesichertem metastasiertem Melanom, die zuvor keine systemische Krebstherapie erhalten hatten und deren Melanom eine BRAF-V600 Mutation trug, die mit dem cobas [®] 4800 BRAF-V600 Mutationstest nachgewiesen wurde.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der	Einschlusskriterien:
	Probanden / Patienten	Die Patienten mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen zu werden:
		1. Männliche oder weibliche Patienten ≥18 Jahre
		2. histologisch gesichertes metastasiertes Melanom (nicht resezierbares Stadium IIIC oder Stadium IV) gemäß American Joint Committee on Cancer [AJCC]. Das nicht resezierbare Stadium IIIC musste von einem chirurgisch tätigen Onkologen bestätigt werden.
		3. Behandlungsnaiv, z.B. keine vorherige systemische Krebstherapie für die fortgeschrittene Erkrankung (Stadium IIIC und IV). Nur eine vorherige adjuvante Immuntherapie war erlaubt.
		4. Vor Beginn der Behandlung musste eine BRAF-V600 positive Mutation (identifiziert durch den Roche cobas Test) vorliegen
		5. ECOG Performance Status von 0 oder 1
		6. Lebenserwartung >3 Monate
		7. Mit den RECIST Kriterien (Version 1.1) nachweisbare Erkrankung vor Beginn der Behandlung
		8. Erholung von großen operativen Eingriffen oder erheblichen traumatischen Verletzungen mindestens 14 Tage vor Beginn der Behandlung
		9. cuSCC, die bei Behandlungsbeginn identifiziert wurden, mussten operativ entfernt werden. Eine adäquate Wundheilung musste vor Studienbeginn sichergestellt sein. Eine Untersuchung der Haut bei Studienbeginn war für alle Patienten erforderlich.
		10. Eine adäquate hämatologische, renale und hepatische Funktion definiert durch Laborparameter innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Behandlung war sicherzustellen:
		- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) ≥1,5 x 109/l
		- Blutplättchenzahl ≥100 x 109/l
		- Hämoglobin ≥9 g/dl
		 Serumkreatinin ≤1,5 x obere Normgrenze (ULN) Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-
		Aminotransferase (ALT) ≤2,5 x ULN
		- Bilirubin ≤1,5 x ULN (für Patienten mit Gilberts Syndrome, Bilirubin ≤3 x ULN)
		- Alkalische Phosphatase ≤2,5 x ULN (≤5 x ULN für Patienten mit gleichzeitigen Lebermetastasen)
		11. Für prämenopausale Frauen: negativer Serum Schwangerschaftstest innerhalb von 10 Tagen vor Beginn der Behandlung; nicht-gebärfähige Frauen wurden eingeschlossen, wenn sie operativ sterilisiert oder seit ≥1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahr postmenopausal waren
		12. Für Männer und gebärfähige Frauen war die Verwendung einer effektiven Methode zur Empfängnisverhütung während und bis mindestens sechs Monate nach Abschluss der Behandlung gemäß ärztlicher Anweisung in Übereinstimmung mit lokalen Anforderungen vorgeschrieben
		13. Fehlen von psychischen, familiären, soziologischen oder geographischen Vorbedingungen, die eine Einhaltung des Studienprotokolls und des Follow-up Zeitplans eventuell erschweren könnten; diese Vorbedingungen wurden mit den Patienten vor Studieneinschluss besprochen
		14. Vor Studienbeginn und bevor jegliche studienbezogenen Untersuchungen vorgenommen wurden, lag eine unterschriebene Einverständniserklärung vor.
		Ausschlusskriterien:
		Patienten, die irgendwelche der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:
		 Aktive Läsionen des Zentralen Nervensystems (ZNS) (z.B. radiographisch instabile, symptomatische Läsionen). Patienten mit stereotaktischer Therapie oder chirurgischem Eingriff waren einschließbar, wenn sich für ≥3 Monate keine Krankheitsprogression im Gehirn zeigte. Die Patienten durften seit ≥3 Wochen keine Therapie mit Kortikosteroiden erhalten haben. Eine Radiotherapie des gesamten Gehirns war nicht gestattet, außer bei Patienten mit endgültiger Resektion oder stereotaktischer Therapie aller radiologisch feststellbaren parenchymalen Läsionen.
		2. Karzinomatöse Meningitis in der Vorgeschichte
		3. Regionale Infusions- oder Perfusionstherapie an den Gliedmaßen
		4. Anstehende oder laufende Verabreichung von Krebstherapien, die nicht den in dieser Studie verabreichten entsprechen
		5. Schwangere oder stillende Frauen
		6. Refraktäre Übelkeit oder Erbrechen, Malabsorption, externer Gallenshunt oder signifikante Dünndarmresektion, welche eine adäquate Vemurafenibabsorption ausschließen würde (Patienten mussten in der Lage sein, Tabletten zu schlucken)
		7. Mittleres QTc Intervall ≥450 ms beim Screening
		8. NCI CTCAE Version 4.0 Grad 3 Blutung innerhalb der ersten vier Wochen nach Beginn der Behandlung in der Studie
		9. Eines der folgenden Ereignisse innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation: Myokardinfarkt, schwere/instabile Angina, koronare/peripherer Aortenbypass, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz, schwerwiegende Herzrhythmusstörungen, die einer medikamentösen Behandlung bedürfen, unkontrollierter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bluthochdruck, Gehirnschlag oder transitorische ischämische Attacke oder symptomatische Lungenembolie
		10. Bekannte klinisch bedeutsame aktive Infektion
		11. Allogene Knochenmarkstransplantation oder Organtransplantation in der Vorgeschichte
		12. Andere schwere, akute oder chronische medizinische oder psychiatrische Zustände oder abnormale Laborparameter, die das mit einer Studienteilnahme oder Einnahme der Studienmedikation verbundene Risiko für den Patienten erhöhen oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigen könnten, was den Patienten nach Urteil des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie machen würde.
		13. Frühere Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der Haut, Melanome in-situ und Zervixkarzinome in-situ (eine isolierte Erhöhung Prostata-spezifischer Antigene in Abwesenheit eines radiographischen Nachweises für metastasierten Prostatakrebs war gestattet)
		14. Frühere Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor
		15. Bekannte Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV), eine mit AIDS in Verbindung stehende Erkrankung, aktive Virushepatitis B oder C
		16. Randomisierung in diese Studie an einem anderen teilnehmenden Zentrum
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor der Studie Hoffmann-La Roche, Inc.
		Leitender Prüfarzt Paul Chapman, MD Memorial Sloan-Kettering 1275 York Avenue New York, NY 10065
		<u>Unterzeichner des Sponsors</u> Somnath Sarker, Ph.D.
		Für die klinischen und statistischen Analysen Verantwortliche Richard Lee, MD Clinical Science Leader
		Somnath Sarkar, Ph.D. Director, Biostatistics
		Deputy Global Head, Biostatistics Oncology
		Studienmanagement und Qualitätssicherung der Daten
		- Quintiles, eine Contract Research Organization (CRO),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		stellte das Site Ma Monitoring und Unterst unter der folgenden Adres Quintiles Limited Station House, Marke Bracknell Berkshire, United Kingdom - Das Datenmanagement folgenden Adresse durchg Quintiles 6700 W. 115th Street	citzung des Prosse bereit: et Street RG12 1HX wurde von Quingeführt:	
		Studienzentren		
		Die randomisierten Patienten betreut, darunter USA (22 Zer UK (14 Zentren), Australier Zentren), Italien (7 Zentren), und Schweden (jeweils 4 Z (jeweils 3 Zentren) und die Sc	ntren), Deutschla n (11 Zentren), Kanada (7 Zentr entren), Niederla	nd (17 Zentren), Frankreich (10 en), Neuseeland ande und Israel
			Dacarbazin N = 338	Vemurafenib N = 337
		Geographische Region		
		Australien/ Neuseeland	38 (11%)	39 (12%)
		Nordamerika	86 (25%)	86 (26%)
		Andere	11 (3%)	7 (2%)
		Westeuropa	203 (60%)	205 (61%)
		n	338	337
		Data and Safety Monitoring Die Daten dieser Studie wurd Safety Monitoring Board (E welches Sicherheitsdaten aus hat, bestand aus Klinikern, die sind und einem Statistiker. I Daten zu Sicherheit aus festgelegten Zeitintervallen, festgelegt wurden, geprüft. Zu Studie die Ergebnisse Gesamtüberleben und die pri progressionsfreien Überlebe Interimanalyse des Gesamti geprüft. Im Anschluss an jede Prüfur dem Sponsor Empfehlungen Studie gemäß der DSMB Char Ein unabhängiges Datenkoo Abteilung von Quintiles; 5 Morrisville, North Carolina	len von einem ex DSMB) überwach allen Vemurafeni e Experten im An Das DSMB hat a dieser Studie die in der lasätzlich hat das der Interimanal äspezifizierte finans, die zum iberlebens durch ag der Daten mach bezüglich der Deter. rdinationszentrun 5827 South Mis	nt. Das DSMB, bstudien geprüft wendungsgebiet alle verfügbaren in regelmäßig DSMB Charter DSMB für diese lyse für das ale Analyse des Zeitpunkt der ngeführt wurde, chte das DSMB urchführung der in (CEVA, eine ami Boulevard,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung.
		BRAF-V600 Mutationsstatus
		Der BRAF-V600 Mutationsstatus des Tumorgewebes wurde geprüft, um die Eignung der Patienten für die Studie festzustellen. Dazu wurde der cobas [®] 4800 BRAF-V600 Mutationstest durch folgende Labore eingesetzt:
		- Esoterix Clinical Trial Services, Research
		- Triangle Park, North Carolina; Clarient, Inc., Aliso Viejo, California;
		- TMD - A Quintiles Central Laboratory, Westmont, Illinois;
		- Targos Molecular Pathology, Kassel, Deutschland;
		- Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Australien.
		Sanger und 454 Sequenzierung wurden durchgeführt von SeqWright, Inc., Houston, Texas.
5	Interventionen	<u>Vemurafenib</u>
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Patienten erhielten regelmäßige orale Dosen Vemurafenib, zweimal täglich 960 mg ohne geplante Unterbrechungen. Die Patienten nahmen vier Tabletten zu je 240 mg am Morgen und am Abend (960 mg bid resultierend in einer täglichen Gesamtdosis von 1.920 mg). Nach einer Nüchternphase von acht Stunden an Tagen, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden (Tag 1 von Zyklus 1-4, 6, 8 und 10 und Tag 1 aller folgenden Zyklen) wurde Vemurafenib den Patienten als Teil der geplanten Besuche in der Klinik verabreicht; nach der Gabe hatten die Patienten eine weitere Nüchternphase von vier Stunden. Wenn Patienten nicht in der Lage waren, die Nüchternphase morgens an Tagen einzuhalten, an denen pharmakokinetische Werte ermittelt wurden, konnten sie, wenn nötig, leichte Nahrung zu sich nehmen (z.B. Cracker, Toast, Saft und Wasser). An Tagen, an welchen die Patienten die Studienmedikation zu Hause einnahmen, war keine Nüchternphase notwendig.
		Dacarbazin Dacarbazin wurde intravenös in einer Dosis von 1.000 mg/m² über bis zu 60 Minuten an Tag 1 alle drei Wochen verabreicht (3 Wochen waren eine Zykluslänge). Die Verabreichung konnte bis zu zwei Tage früher oder sieben Tage später erfolgen. Für Patienten, die Dacarbazin erhielten, war keine Nüchternphase erforderlich und während der Dauer der Studie wurden von diesen Patienten keine pharmakokinetischen Proben genommen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur	Primäre Endpunkte Gesamtüberleben
	Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf.	Ko-primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod. Alle Todesfälle wurden eingeschlossen, die Ursache war unerheblich. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse am Leben waren, wurde die Zeit des

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ansprechdauer war definiert als Zeitpunkt des frühesten qualifizierten Ansprechens bis zu Krankheitsprogression oder Tod unabhängig von der Ursache.
		Bei Patienten, die nach dem qualifizierten Ansprechen am Leben und ohne Progression waren, wurde die Ansprechdauer auf den Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung nach dem Daten Cut-off der Studie zensiert.
		Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response)
		Zeit bis zum Ansprechen wurde bei den Patienten ausgewertet, die die Kriterien für das beste Gesamtansprechen erfüllten. Die Zeit bis zum Ansprechen war definiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum frühesten qualifizierten Ansprechen.
		<u>Unerwünschte Ereignisse</u>
		Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden in Häufigkeitstabellen und nach NCI-CTCAE Grade, Version 4.0 dargestellt. Ein Patient, bei dem dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurde bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE Grad gezählt.
		Die folgenden Informationen zu Sicherheit wurden zusammengefasst:
		- Unerwünschte Ereignisse
		- Schwere unerwünschte Ereignisse
		- Unerwünschte Ereignisse, die besonderer Aufmerksamkeit bedurften (vordefiniert als cuSCC; toxische Hautreaktionen wie Ausschlag oder Lichtempfindlichkeitsreaktionen, Anstieg der Werte bei Leberfunktionstests (LFT) und Arthralgien)
		- Arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse
		- Schwere arzneimittelbedingte unerwünschte Ereignisse
		 Unerwünschte Ereignisse, die mit einer Verlängerung der Repolarisation des Herzens oder Arrhythmien (definiert als Herzklopfen, Schwindelgefühl, Synkope, kardiale Arrhythmien oder plötzlicher Tod) in Verbindung standen
		- Unterwünschte Ereignisse, die mit Funktionsstörungen des Herzens in Verbindung standen (definiert als Myokardiopathie, verringerter linksventrikulärer Auswurffraktion oder Myokardinfarkt)
		- Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Beendigung der Studienmedikation führten
		- Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Behandlungsunterbrechung oder Dosisveränderung führten
		- Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten
		- Unerwünschte Ereignisse nach NCI-CTCAE Grad 3 oder höher
		Unerwünschte Ereignisse getrennt nach Alter und Geschlecht
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Das Studienprotokoll (Amendment C) und der SAP wurden auf Behördenanregung wie folgt geändert:
		- Der Typ I Fehler (Alpha) wurde von 0,025 (2-seitig) auf

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Item	Charactisukum	 0,05 (2-seitig) geändert Progressionsfreies Überleben (vorher sekundärer Endpunkt) wurde als ko-primärer Endpunkt ergänzt. Um das Alpha-Niveau von 0,05 (2-seitig) zu erhalten und gleichzeitig beide ko-primären Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben berücksichtigen zu können, basierte die statistische Signifikanz für Gesamtüberleben auf einem Alpha-Niveau von 0,045 (2-seitig; nach Pocock mit Lan-DeMet spending
7	Fallzahl	function) und die für progressionsfreies Überleben auf einem Alpha-Niveau von 0,005 (2-seitig).
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Statistical Hypothesis and Planned Sample Size Die Fallzahlplanung sah die Randomisierung von etwa 680 Patienten im Verhältnis von 1:1 in den Vemurafenibarm (Arm A) und den Dacarbazinarm (Arm B) vor. Der Typ 1 Fehler (alpha) für diese Studie war 0,05 (zweiseitig). Es gab zwei ko-primäre Wirksamkeits-Endpunkte in dieser
		Studie: Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben. Um das Alphalevel von 0,05 (zweiseitig) bei zwei ko-primären Endpunkte zu wahren, basierte die statistische Signifikanz für den Vergleich des Gesamtüberlebens auf einem Alphalevel von 0,045 (zweiseitig) und die statistische Signifikanz für den Vergleich des progressionsfreien Überlebens auf einem Alphalevel von 0,005 (zweiseitig). Die statistische Hypothese keines Behandlungseffektes (Nullhypothese) gegen die Alternativhypothese, dass ein Unterschied zwischen den Behandlungsarmen besteht, wurde mittels zweiseitiger statistischer Tests geprüft.
		Eine Futility-Analyse war nicht geplant.
		Gesamtüberleben Die Fallzahlplanung sah 196 Todesfälle (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 80%iger Power ein Hazard Ratio von 0,65 für Tod in der Vemurafenibgruppe verglichen mit den Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen: - 0,045 Signifikanzlevel (zweiseitig) - Log-Rank Test (zweiseitig) - Medianes Gesamtüberleben von 8 Monaten in der Dacarbazin- und 12,3 Monate in der Vemurafenibgruppe - Zugang von 41 Patienten pro Monat
		- Interimanalyse des Gesamtüberlebens bei einer 50% Information
		Progressionsfreies Überleben Die Fallzahlplanung sah 187 progressionsfreies Überleben- Ereignisse (100% Information) vor. Dies ermöglichte bei 90%iger Power ein Hazard Ratio von 0,55 für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Dacarbazinbehandelten unter folgende Annahmen:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für	 0,005 Signifikanzlevel (zweiseitig) Log-Rank Test (zweiseitig) Medianes progressionsfreies Überleben von 2,5 Monaten in der Dacarbazin- und 4,5 Monate in der Vermurafenibgruppe Zugang von 41 Patienten pro Monat Keine Interimanalyse für den Endpunkt "progressionsfreies Überleben" Es wurde in Absprache mit den Behörden festgelegt, dass:
	einen vorzeitigen Studienabbruch	 Die Interimanalyse des Gesamtüberleben früher (bei voraussichtlich 98 für Gesamtüberleben bzw. 187 Ereignissen für progressionsfreies Überleben) als bisher geplant durchgeführt werden sollte. Zum gleichen Zeitpunkt würde die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. Sollte das DSMB zudem feststellen, dass die Studie beide ko-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde ein Cross-over von Patienten des Dacarbazinkontrollarm zum Vemurafenibbehandlungsarm ermöglicht werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden nach der Methode von Pocock und Simon in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsarme der Studie randomisiert (76). Vier Stratifizierungsfaktoren wurden bei der Randomisierung zur Minimisierung der Imbalancen zwischen den Behandlungsarmen berücksichtigt: geographische Region (Nordamerika, Westeuropa, Australien/Neuseeland, andere), ECOG Performance Status (0,1), Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b und M1c) und Laktatdehydrogenasespiegel (normal, erhöht). Bei Verwendung der Methode von Pocock und Simon wird jeder Patient unter Berücksichtigung der Gruppenbalance auf Basis zuvor randomisierter Patienten in die Behandlungsarme randomisiert. War eine Balance der Behandlungsgruppen vorhanden, wurde mit einer "fair coin" (Wahrscheinlichkeit 0,5) randomisiert Waren die Behandlungsgruppen nicht ausgeglichen, wurde mit einer "biased coin" (Wahrscheinlichkeit 0,9) randomisiert, um die Imbalance zwischen den Gruppen zu minimieren.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nachdem die Tumorproben für jeden mittels des cobas® 4800 BRAF-V600 Mutationstests positiv auf die BRAF-V600 Mutation getesteten Patienten archiviert und alle anderen Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die offene Behandlung mit Vemurafenib oder Dacarbazin randomisiert. Durch folgende vier Stratifizierungsfaktoren wurde ein Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsgruppen bei der Randomisierung minimiert - Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere) - ECOG performance status bei Randomisierung (0, 1)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b und M1c)
		- Serum-LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
		Patienten, die in die Studie randomisiert wurden, wurden nicht ersetzt. Die Ersetzung von Studienzentren aufgrund extrem langsamer Rekrutierung oder schlechter Einhaltung des Studienprotokolls war möglich.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS).
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Randomisierung durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, gibt es keine Angaben zur Umsetzung einer Verblindung. Die Begründung für die Verwendung des offenen Studiendesigns ist wie folgt: 1. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Darreichungsformen der Wirkstoffe gewählt (Vemurafenib: oral / Dacarbazin: intravenös). Die Verwendung einer double-dummy Technik zur Überwindung der eindeutigen Identifizierung der Wirkstoffe wurde für die Patienten als nicht zumutbar beurteilt. 2. Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem unmöglich (43). 3. Des Weiteren wurde der primäre Endpunkt "Gesamtüberleben" als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet. Dementsprechend konnte in der Studie NO25026 (BRIM3) eines offenen Studiendesigns verwendet werden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primäre Endpunkte Gesamtüberleben Die primäre Analyse des Gesamtüberlebens war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests (zweiseitig). Das Hazard Ratio der Mortalität für die Vemurafenibgruppe verglichen mit den Patienten der

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

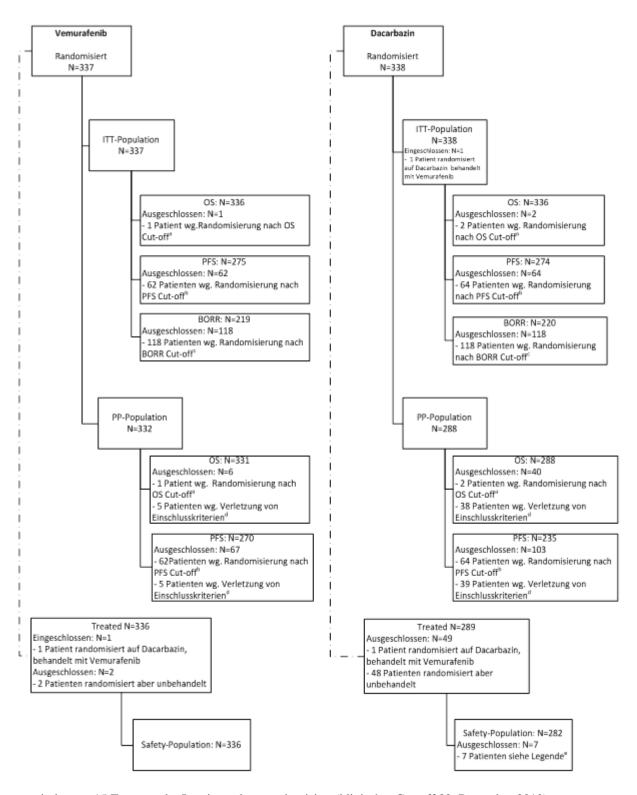
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden entsprechend der erhaltenen Behandlung zusammengefasst.
	Weitere Analysen, wie z. B.	Subgruppenanalysen
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zusammenfassungen inklusive Forest-Plots für "Time to Event"-Endpunkte wurden für das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die beste Gesamtansprechrate erstellt für Patientensubgruppen, die wie folgt definiert waren:
		- Alter (in Jahren) bei Randomisierung (<65, ≥65) und (<40, 41–54, 55–64, 65–74, ≥75)
		- Rasse (nicht weiß, weiß)
		- Geschlecht (weiblich, männlich)
		- Region (Nord-Amerika, West-Europa, Australien/Neuseeland, andere)
		- ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
		- Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
		- LDH bei Randomisierung (normal, erhöht)
		- Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn (nein, ja)
		- BRAF Mutationsstatus ermittelt durch Sanger Sequenzierung (V600E, V600 nichtE)
		Sensitivitätsanalysen Gesamtüberleben
		Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung des Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurden mit den folgenden Stratifizierungsfaktoren durchgeführt, die vom Prüfarzt zum Zeitpunkt der Randomisierung zur Verfügung gestellt wurden: - Klassifikation von Lymphknotenbefall und Metastasierung
		bei Randomisierung (nicht resezierbares Stadium IIIC, M1a, M1b, M1c)
		 LDH bei Randomisierung (normal, erhöht) ECOG Performance Status bei Randomisierung (0, 1)
		- ECOG Feriormance Status bei Randomisierung (0, 1)
		Progressionsfreies Überleben
		Die stratifizierten Analysen des Behandlungseffekts (Log-Rank Test und Berechnung des Hazard Ratio mittels Cox Proportional Hazard Modell) wurde mit den gleichen Stratifizierungsfaktoren durchgeführt wie die stratifizierten Analysen des Gesamtüberlebens.
_	Resultate	I. ·
13	Patientenfluss (inklusive Flow- Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	Vemurafenibarm: a) n = 337
	gebildete Behandlungsgruppe, die	b) n = 335

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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien
		- 1 Patient: klinische Verschlechterung der Zustandes
		- 2 Patienten: Hirnmetastasen
		- 2 Patienten: nicht geklärter Behandlungsstatus
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum	a) Randomisierung von Januar 2010 bis Dezember 2010
	der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	b) Datenerhebung: 30. Dezember 2010 (Datum des klinischen Daten Cut-off für den Studienbericht)
		Anmerkung: Nach dem DSMB Meeting vom 14. Januar 2011 war ein Cross-over der Patienten vom Dacarbazin- in den Vemurafenibarm erlaubt. Die Nachbeobachtung der Patienten erfolgt weiterhin und Datenschnitte zu späteren Zeitpunkten sind vorgesehen.
		c) Median Follow-up: Die mediane Follow-up Zeit für den koprimären Endpunkt "Gesamtüberleben" war 3,75 Monate im Vemurafenibarm (von 0,3 bis 10,8) und 2,33 Monate im Dacarbazinarm (von <0,1 bis 10,3)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Bereits während der Durchführung der Phase III-Studie NO25026 (BRIM3) zeigten weitere Ergebnisse aus Phase I-und Phase II-Studien eine sehr große klinische Wirksamkeit von Vemurafenib in vorher behandelten Patienten, deren metastasierte Melanome positiv für die BRAF-V600-Mutation getestet wurden. Aufgrund dieser Daten wurden auf Empfehlung der Food and Drug Administration (FDA), maßgebliche Änderungen an der Studie vorgenommen, da ein größerer klinischer Nutzen von Vemurafenib angenommen werden konnte und um Patienten im Kontrollarm nicht unnötig Dacarbazin auszusetzen (zeitliche Abfolge siehe 4.3.1.2.1) Die Änderungen des Studienprotokolls und des Statistical Analysis Plans (SAP) wurden in Beratungsgesprächen mit der FDA und dem Committee for Human Medicinal Products (CHMP, 26. Oktober 2010) abgesprochen. Dabei wurde festgelegt, dass die Interimanalyse des Gesamtüberlebens früher als bisher geplant durchgeführt werden sollte (bei 98 Todesfällen). Zu diesem Zeitpunkt würde die finale Analyse des progressionsfreien Überlebens erfolgen. Sollte das Data Safety Monitoring Board (DSMB) feststellen, dass die Studie beide ko-primären Endpunkte zu diesem Zeitpunkt erreicht, würde Patienten des Dacarbazinkontrollarms die Möglichkeit gegeben, in den Vemurafenibbehandlungsarm zu wechseln (Cross-over). Beide Behörden stimmten den Änderungen am Studienprotokoll und SAP zu.
		Das Protokoll (Amendment C) und der SAP wurden zum 01. November 2010 bzw. 04. November 2010 geändert. Die geplante Interimanalyse des Gesamtüberleben sowie die finale Analyse des progressionsfreien Überleben fanden am 14. Januar 2011 statt; Datum für den Cut-off war 30. Dezember 2010. Aufgrund der überzeugenden Ergebnisse der Interimanalyse (ca. 63% Reduktion des Todes-Hazards bei Vemurafenib gegenüber Dacarbazin) empfahl das DSMB die vorzeitige Beendigung (,early termination due to compelling efficacy' der Studie (i.e. die vorzeitige Beendigung der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wegen außerordentlicher Wirksamkeit, siehe Fax der FDA vom 12. Oktober 2010, Seite 2109-2110 des Studienberichts Report der BRIM3 Studie)). Das DSMB empfahl des Weiteren, dass allen Patienten des Dacarbazinkontrollarms die Möglichkeit gegeben werden sollte, Vemurafenib zu erhalten (Cross-over). Im Folgenden wurde der Studienbericht auf Grundlage dieser Daten und des SAP vom 04. November 2011 erstellt.
a: nacl	h CONSORT 2010.	

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



a: mindestens 15 Tage vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

b: mindestens 9 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

c: mindestens 14 Wochen vor der Interimanalyse randomisiert (klinischer Cut-off 30. Dezember 2010)

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

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

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

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter "Angaben zum Kriterium" alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: NO25026 (BRIM3)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report – NO25026 –BRIM 3:	(33)
A Randomized, Open-label, Controlled,	
Multicenter, Phase III Study in Previously	
Untreated Patients With Unresectable Stage	
IIIC or Stage IV Melanoma with V600E	
BRAF Mutation Receiving RO5185426 or	
Dacarbazine. Research Report Number	
1039652. April, 2011	
Improved Survival with Vemurafenib	(29)
in Melanoma with BRAF V600E Mutation.	

Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. N Engl J Med 2011;364:2507-16.		
Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:		
Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).		
A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:		
Einstufung als randomisierte Studie		
 nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden. → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien 		
Angaben zum Kriterium:		
Bei der Studie NO25026 (BRIM3) handelt es sich um eine randomisierte Studie.		
1. <u>für randomisierte Studien:</u>		
Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz		
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, <u>obligate</u> 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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	
<u>für randomisierte Studien:</u>	
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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	
Durchgeführt von Almac Clinical Technologies, Yardley, PA mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system (IVRS)).	

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

2.

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

primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.
unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
inein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Unterschiedliche Darreichungsformen lassen eine Verblindung ohne die
Verwendung einer double-dummy Technik nicht zu. Problematik double-
dummy, s.o

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger
- 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
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt
- Ggf. prüfen, ob "übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

⊠ ja
nein nein
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
☐ niedrig : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ig: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

ig: nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Der ko-primäre Endpunkt "Gesamtüberleben" bedarf keiner Verblindung, weil eine Verblindung keinen Einfluss auf diesen Endpunkt hat (43).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder -wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,, intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten

ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-followup-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, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Der Zensierungsmechanismus ist Standard bei Überlebenszeitanalysen. Zusätzlich zur primären "as randomized"-Analyse wurden "as treated"-Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
3	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine
<i>J</i> .	Engelm sun abnangige Derichter stattung dieses Endpunkts aneme
	Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	☐ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
	nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu

erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

Vemurafenib (*Zelboraf*®)

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.
inein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Es wurde kein verblindetes Verfahren zu Erhebung des Endpunktes
"progressionsfreies Überleben" eingesetzt (z.B. adjudication board), da dieser
Endpunkt ursprünglich als sekundärer Endpunkt vorgesehen war.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,, intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ia: 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

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

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-followup-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).

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

randomisiert in den Vemurafenibarm: 337 Vemurafenibpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens:

Abweichung: 18,4%

randomisiert in den Dacarbazinarm: 338 Dacarbazinpatienten in der Auswertung des progressionsfreien Überlebens: 274

Abweichung: 18,9%

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

3.	Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!
	unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

Endpunkt Tumoransprechen (beste Gesamtansprechrate, Ansprechdauer, Zeit bis zum Ansprechen)

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ig: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

ig: nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Es wurde kein verblindetes Verfahren zu Erhebung der "besten Gesamtansprechrate", der "Ansprechdauer" und der "Zeit bis zum Ansprechen" (z.B. adjudication board) verwendet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,, intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und

Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.	
 ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu: Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich). Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). 	
□ unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.	
nein: Keines der unter "ja" genannten drei Merkmale trifft zu.	
Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:	
 Aufgrund von drei unterschiedlichen Aspekten ist die adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips unklar: 1) Für den Endpunkt "Tumoransprechen" wurde eine eigene ITT-Definition gewählt. 2) Es bestand eine Imbalance zwischen den Studienarmen hinsichtlich der fehlenden Daten (missings, no response assessment; 52 (23,6%) im Dacarbazin- und 9 (4,1%) im Vemurafenibarm). 3) Da die Imbalance zugunsten von Vemurafenib ausfällt, besteht die Möglichkeit, dass es sich um einen verzerrenden Faktor bei der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips handeln könnte. 	
Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!	
unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.	

3.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Weder der behandelnde Arzt noch der Patient waren gegenüber der Behandlung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,, intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

• relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen

unplausible AngabenAnwendung inadäquater statistischer Verfahren
⊠ ja
nein nein
Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):
Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit "hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit "hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.
☐ niedrig : Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.
falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
Es handelt es sich bei NO25026 (BRIM3) um eine offene Studie. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Eine Verblindung ist für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" insbesondere aufgrund der grundlegend verschiedenen Nebenwirkungsprofile der verglichenen Wirkstoffe nicht realistisch. Unerwünschte Ereignisse haben jedoch auch bei offenen Studiendesigns ein geringes Verzerrungspotenzial.
Endpunkt: FACT-M
1. Verblindung der Endpunkterheber
Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Der Patient beschreibt seine Lebensqualität. Der Patient ist gegenüber seiner
Behandlung nicht verblindet. Eine Beeinflussung der Messung der
Lebensqualität durch das Gespräch mit dem Arzt oder das Ergebnis der
Visite war durch den vorgeschriebenen Ablauf der Visite ausgeschlossen (der
Fragebogen FACT-M wurde vor der Visite ausgefüllt)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

• Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-followup-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar. **nein**: Keines der unter "ja" genannten drei Merkmale trifft zu. Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine Beachte die Hinweise zu Punkt A.4! **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu. **nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung: Der Endpunkt wird im Clinical Study Report der klinischen Studie NO25026

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

(BRIM3) aber nicht in der Veröffentlichung Chapman et al. 2011 (29)

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben

berichtet.

• Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes "FACT-M" nicht auszuschließen, da dieser Endpunkt nur in verblindeten Studien unabhängig zu bewerten ist (in offenen Studien kennt der Patient die Medikation, die er bekommt, so dass kein unabhängiges Urteil sichergestellt werden kann).

Endpunkt: Schmerz (visuelle Analogskala (VAS))

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.
Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung
Der Patient beschreibt sein Schmerzempfinden. Der Patient ist gegenüber seiner Behandlung nicht verblindet. Eine Beeinflussung der Messung des Schmerzes durch das Gespräch mit dem Arzt oder das Ergebnis der Visite war durch den vorgeschriebenen Ablauf der Visite ausgeschlossen (die visuelle Analogskala wurde vor der Visite ausgefüllt)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lostto-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(,,intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist ("full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

• Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-followup-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, <u>obligate</u> 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.
	Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:
	Der Endpunkt wird im Clinical Study Report der klinischen Studie NO25026
	(BRIM3) aber nicht in der Veröffentlichung Chapman et al. 2011 (29) berichtet.
	Ochchict.

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- unplausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

Aufgrund des offenen Studiendesigns ist eine relevante Verzerrung des Endpunktes "Schmerz (visuelle Analogskala)" nicht auszuschließen, da dieser Endpunkt nur in verblindeten Studien unabhängig zu bewerten ist (in offenen Studien kennt der Patient die Medikation, die er bekommt, so dass kein unabhängiges Urteil sichergestellt werden kann).