

**Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dabrafenib** (Tafinlar<sup>®</sup>)

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 4 A**

*Melanom*

Zusatzdokument zur Nachforderung  
fehlender Unterlagen/Angaben  
(gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)

Stand: 07.11.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO) .....</b>	<b>4</b>
4.3.2.3.1 Weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich .....	5
4.3.2.3.1.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich .....	5
4.3.2.3.1.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich .....	7
4.3.2.3.1.3.1.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich .....	7
4.3.2.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich ...	9
4.3.2.3.2 Weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB) .....	11
4.3.2.3.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	11
4.3.2.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	11
4.3.2.3.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	13
4.3.2.3.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern .....	13
4.3.2.3.2.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten .....	14
4.3.2.3.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB) .....	15
4.3.2.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).. .....	15
<b>Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>20</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ für den adjustierten indirekten Vergleich .....	9
Tabelle 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bei Patienten mit Hirnmetastasen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	12
Tabelle 4-N1: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	14
Tabelle 4-82: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	14
Tabelle 4-N2: Subgruppenanalyse für „Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrates“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	16
Tabelle 4-N3: Subgruppenanalyse für „Tumoransprechen - bestätigte Gesamtansprechrates“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	16
Tabelle 4-N4: Subgruppenanalyse für „Dauer des bestätigten intrakraniellen Gesamtansprechens (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	17
Tabelle 4-N5: Subgruppenanalyse für „Dauer des bestätigten Gesamtansprechens (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB).....	18
Tabelle 4-N6: Subgruppenanalyse der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis .....	18
Tabelle 4-N7(Anhang): Studien zu Dabrafenib in clinicaltrials.gov .....	21
Tabelle 4-N8 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal .....	27
Tabelle 4-N9 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal, Aktualisierung 15.07.2013.....	34

## **1 Allgemeine Informationen zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben (gemäß 5. Kapitel, § 17 Abs. 1 VerfO)**

Bei der Überprüfung der formalen Vollständigkeit der am 24.09.2013 eingereichten Dossierunterlagen für den Wirkstoff Dabrafenib (Tafinlar®) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgestellt, dass nicht alle nach 5. Kapitel, § 9 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA vorzulegenden Unterlagen eingereicht wurden.

Die fehlenden Angaben in Modul 4 müssen separat in Form entsprechender Texte, Abbildungen oder Tabellen, bei mehreren Angaben zusammengefasst in einem Dokument, nachgereicht werden. Dieses Dokument wird als Ergänzung zu den eingereichten Dossierunterlagen in das Verfahren einbezogen. Für eine eindeutige Zuordnung soll für jede Angabe das betroffene Modul benannt, sowie die Benennung der jeweiligen Abschnitte, Abbildungen oder Tabellen aus der Dossievorlage verwendet werden.

Ergänzungen zu bereits bestehenden Dossierkapiteln wurden als solche kenntlich gemacht. Neu eingefügte Tabellen wurden fortlaufend mit 4-N1, 4-N2, etc. bezeichnet. Wenn nötig wurden Tabellen aus dem Dossier vom 24.09.2013 unter Beibehaltung der Originalnummerierung aufgeführt.

**Modul 4:****4.3.2.3.1 Weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich****4.3.2.3.1.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich**

*Abschnitt 4.3.2.3.1.2 wird nach Tabelle 4-59 wie folgt ergänzt:*

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

Die beiden Studien BREAK-3 und BRIM-3 sind, wie in Tabelle 4-59 beschrieben, sehr gut miteinander vergleichbar in Bezug auf die relevanten Patientencharakteristika.

*Abschnitt 4.3.2.3.1.2 wird nach Tabelle 4-60 wie folgt ergänzt:*

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**Studie BRIM-3:**

Bei der Studie BRIM-3 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 mittels eines interaktiven Spracherkennungssystems (interactive voice recognition system, IVRS) durchgeführt.

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

- 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
- Die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe Vemurafenib und Dacarbazin machen eine Verblindung zudem unmöglich
- Des Weiteren wurde der co-primäre (und ursprünglich einzige primäre) Endpunkt „Gesamtüberleben“ als nicht verzerrungsanfällig gegenüber einem offenen Studiendesign betrachtet

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

**Studie BRF113683 (BREAK-3)**

Die Studie BRF113683 (BREAK-3) ist eine randomisierte, nicht verblindete Studie. Die Zuteilung zur Therapie mit Dabrafenib bzw. Dacarbazin erfolgte über ein zentrales Randomisierungsverfahren mittels RAMOS, einem interaktiven Spracherkennungssystem (interactive voice recognition system).

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

- Die unterschiedlichen Darreichungsformen von Dabrafenib und Dacarbazin (oral vs. intravenös) hätten den Einsatz von double-dummy Placebos erforderlich gemacht, was für die Patienten als nicht zumutbar erachtet wurde (<sup>24</sup>GlaxoSmithKline 2010).
- Die charakteristischen Nebenwirkungsprofile von Dabrafenib und Dacarbazin erlauben keine zuverlässige Verblindung der Patienten unter Therapie (Verweis auf Safety-Kapitel – 4.3.1.3.1.5).

Die Erhebung des primären Wirksamkeitsendpunkts progressionsfreies Überleben erfolgte zusätzlich zur Bewertung durch den Prüfarzt durch ein verblindetes und unabhängiges Datenreview-Komitee, das keine Kenntnis über die Zuordnung der Studienmedikation hatte.

Weitere Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor, so dass das Verzerrungspotenzial der Studie BRF113683 (BREAK-3) auf Studienebene als „niedrig“ bewertet wird.

#### **4.3.2.3.1.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – indirekter Vergleich**

##### **4.3.2.3.1.3.1.1 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich**

*Abschnitt 4.3.2.3.1.3.1.1 wird nach Tabelle 4-64 wie folgt ergänzt:*

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

###### Studie BRIM-3:

Die Studie BRIM-3 war eine offene, randomisierte, multizentrische Studie, bei der Patienten und Behandler jedoch nicht verblindet waren.

Die Abweichung zwischen den in die beiden Behandlungsarme randomisierten Patienten und der in der Analyse berücksichtigten ITT-Population ist >10%, womit die Umsetzung des ITT-Prinzips möglicherweise nicht adäquat ist. Die Abweichung für den Vemurafenib-Behandlungsarm betrug 62 von 337 Patienten und für den Dacarbazin-Behandlungsarm 64 von 338 Patienten. Dieser Unterschied wurde dadurch begründet, dass die Voraussetzungen für die Analyse (zweite Tumorbeurteilung) zum Zeitpunkt des Datenschnitts zur vorzeitigen Beendigung der Studie aufgrund außerordentlicher Wirksamkeit nicht für alle Patienten gegeben waren.

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zum Zeitpunkt der Interimanalyse erfolgte durch ein unabhängiges Datenreview-Komitee, es wurde aber kein verblindetes Verfahren für die Endpunkterheber (z.B. adjudication board) durchgeführt.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ wird aufgrund der oben ausgeführten Punkte als „hoch“ eingeschätzt.

###### Studie BRF113683 (BREAK-3)

Für die Auswertung des primären Endpunktes PFS in der Studie BRF113683 wurde ein Verblindungsplan für das Datenmanagement (Data Management Study Blinding Plan) umgesetzt. Das Studienteam verblieb für die Analyse der Wirksamkeitsdaten verblindet. Jede durchgeführte Analyse unter Beteiligung des Studienteams erfolgte unter Anwendung von zufällig generierten Patientenidentifikationsnummern, um eine mögliche Identifikation der Patienten und Zuordnung der Studienmedikation zu verhindern. Weiterhin wurde eine ergänzende verblindete Analyse der Wirksamkeit von Dabrafenib und Dacarbazin durch verblindete unabhängige Experten durchgeführt, die nicht an der Durchführung der klinischen Studie beteiligt waren.

Die fehlende Verblindung der Prüfer und Prüfzentren, bedingt durch das offene Design der Studie, wird somit durch die Anwendung eines Verblindungsplans für das Datenmanagement, die verblindete Analyse und die ergänzende, verblindete Analyse durch Experten, die nicht in die Durchführung der Studie eingebunden waren, kompensiert.

Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte liegen nicht vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“ wird daher mit „niedrig“ bewertet.

*Abschnitt 4.3.2.3.1.3.1.1 wird nach Tabelle 4-65 wie folgt ergänzt:*

Zusammenfassende Beschreibung:

Im adjustierten indirekten Vergleich zeigt sich unter der Therapie mit Dabrafenib ein schwach geringeres (HR=0,97), nicht statistisch signifikantes (p=0,91) Risiko für eine Progression im Vergleich zu einer Therapie mit Vemurafenib. Das zugehörige 95%-Konfidenzintervall inkludiert den Wert 1. Aus diesen Daten lässt sich kein Nutzensvorteil für eines der Arzneimittel gegenüber dem anderen nachweisen.



**4.3.2.3.1.3.1.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen – indirekter Vergleich**

*Abschnitt 4.3.2.3.1.3.1.4 wird ab Tabelle 4-79 wie folgt ergänzt:*

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ für den adjustierten indirekten Vergleich

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>BRIM-3</b>	niedrig	nein	nein <sup>1</sup>	nein	nein	niedrig
<b>BRF113683 (BREAK-3)</b>	niedrig	nein	nein <sup>2</sup>	nein	nein	niedrig

<sup>1 2</sup> Auswertung erfolgte für die „as treated“ bzw. „Safety“ Population, daher ist das ITT-Prinzip nicht anwendbar.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Studie BRIM-3:

Die Studie BRIM-3 war eine offene, randomisierte Studie. Patienten und Behandler waren nicht verblindet. Das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil zwischen beiden Wirkstoffen würde eine Verblindung weitgehend aufheben.

Die Analyse des Endpunktes erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“). Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

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

In der Studie BRIM-3 ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „unerwünschte Ereignisse“ als „niedrig“ zu beurteilen.

Studie BRF113683 (BREAK-3)

Bei der Studie BRF113683 (BREAK-3) handelt es sich um eine offene Studie, trotzdem sind die Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ auch bei einem offenen Studiendesign wenig verzerrungsanfällig. Bereits die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der verglichenen Substanzen würden eine Verblindung weitgehend aufheben.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse erfolgte für die „as treated“ Population. Die Patienten werden in Übereinstimmung mit der tatsächlich verabreichten Studienmedikation einer Behandlungsgruppe zugeordnet. In der Analyse berücksichtigt wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatten („Safety-Population“). Die Frage nach der Umsetzung des ITT-Prinzips ist für den Endpunkt daher mit „Nein“ zu beantworten; die durchgeführte Analyse („as treated“ bzw. „Safety-Population“) entspricht gängiger Praxis.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die unter „unerwünschte Ereignisse“ subsummierten Endpunkte wurde mit „niedrig“ bewertet.

Auf die weitere Darstellung auf Endpunktebene wird verzichtet, da das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte identisch zu bewerten ist und für beide Studien in Anhang 4-G ausführlich dargelegt ist.

*Abschnitt 4.3.2.3.1.3.1.4 wird nach Tabelle 4-80 wie folgt ergänzt:*

#### Zusammenfassung

*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.*

#### Homogenität der Ergebnisse :

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

Ergebnisse zu den Effekten:

Die Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs zwischen Dabrafenib und Vemurafenib wurden in den vorangegangenen Kapiteln auf Endpunktebene dargestellt.

Konsistenzprüfung:

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

Dabrafenib und Vemurafenib haben ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Im gesamten Nebenwirkungsprofil (gemessen in 33 Kategorien) gibt es für 31 Kategorien numerische, statistisch nicht signifikante Unterschiede. In den übrigen 2 Kategorien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) zugunsten von Dabrafenib. Im Vergleich zu Vemurafenib sind das Risiko für Therapieunterbrechungen bzw. Dosisanpassungen unter der Therapie mit Dabrafenib statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) seltener. Bei spezifischen unerwünschten Ereignissen tritt Photosensitivität unter der Therapie mit Dabrafenib statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) seltener auf. Insgesamt sprechen die Daten für weniger unerwünschte Ereignisse unter einer Therapie mit Dabrafenib im Vergleich zu Vemurafenib, was auch in verschiedenen Publikationen konstatiert wird (<sup>92</sup>Menzies et al. 2012).

**4.3.2.3.2 Weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)****4.3.2.3.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen****4.3.2.3.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

*Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1 lautet nun:*

Tabelle 4-81: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers bei Patienten mit Hirnmetastasen – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BRF113929 (BREAK-MB)	nein	Laufend	Beginn: 01 Februar 2011  Datenschnitt: 28 November 2011	Dabrafenib
Die Rekrutierung der Studie BRF113929 (BREAK-MB) ist abgeschlossen, und die Studie ist hinsichtlich des primären Endpunktes intrakranielle Ansprechrate (OIRR) ebenfalls abgeschlossen. Es erfolgt eine Nachbeobachtung der Patienten und eine abschließende Auswertung, sobald in beiden Kohorten 70% der Patienten verstorben, vorzeitig ausgeschieden oder lost-to follow-up sind				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-81 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.*

Der Studienstatus ist abgebildet zum 15.07.2013.

#### 4.3.2.3.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Abschnitt 4.3.2.3.2.1.2 lautet nun:*

Das zu bewertende Arzneimittel ist ein neuer Wirkstoff. Die weltweit erste Zulassung wurde am 29.05.2013 von der FDA (vgl. Modul 2) erteilt. Gemäß den Vorgaben zur Erstellung des Dossiers entfällt die bibliografische Literaturrecherche.

#### 4.3.2.3.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

*Abschnitt 4.3.2.3.2.1.3 lautet nun:*

*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 4-81) 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.*

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage bezüglich Dabrafenib wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden Studienregistern durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (Studienregister der U.S. National Institutes of Health)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Studienregister der WHO)
- Dem GSK-eigenen Studienregister (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

Die Studienregistersuchen erfolgten am 19.04.2013, mit einer Aktualisierung am 15.07.2013.

Die Selektion der Studien mit Dabrafenib bei Patienten mit malignem Melanom und Hirnmetastasen erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Abgeschlossene Studie, d.h. Rekrutierung abgeschlossen und Studienbericht/Publication liegt vor.
- Dabrafenib wurde als Monotherapie eingesetzt.
- Patientenpopulation: Patienten mit metastasiertem malignen Melanom und Hirnmetastasen.

Tabelle 4-N1: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
BRF113929 (BREAK-MB)	ClinicalTrials.gov ( <sup>95</sup> ClinicalTrials.gov 2010) EU Clinical Trial Registry ( <sup>70</sup> EU Clinical Trials Register 2011)	ja	n.d.
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

#### 4.3.2.3.2.1.4 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Abschnitt 4.3.2.3.2.1.4 lautet nun nach Ergänzung der Legende:

Tabelle 4-82: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
BRF113929 (BREAK-MB)	nein	Ja	nein	ja ( <sup>94</sup> Streit et al. 2012)	Ja ( <sup>95</sup> ClinicalTrial s.gov 2010, <sup>70</sup> EU Clinical Trials Register 2011)	ja ( <sup>93</sup> Long et al. 2012)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. 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.						

**4.3.2.3.2.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)****4.3.2.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)**

*Abschnitt 4.3.2.3.2.3.2 lautet nun:*

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

Bereits die Auswertungen der Endpunkte beider Kohorten, der Patienten ohne beziehungsweise mit lokaler Vortherapie zur Behandlung von Hirnmetastasen, können als Subgruppenanalysen bezüglich der Krankheitsschwere betrachtet werden. Eine weitere Unterscheidung des Krankheitsstadiums ist auf Grund des eingeschlossenen Patientenkollektivs (Stadium IV M1c für alle eingeschlossenen Patienten) nicht möglich. Subgruppenergebnisse der Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und der Patienten mit BRAF-V600K-Mutation wurden bereits in Kapitel 4.3.2.3.2.3.1 jeweils zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

In diesem Kapitel werden die folgenden a priori geplanten Subgruppenanalysen der Studie BRF113929 (BREAK-MB) dargestellt. Diese umfassen:

- Alter in Altersklassen (<65 Jahre; ≥65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich; männlich)
- Vorbehandlung mit systemischer Therapie (ja; nein)

Für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden die Subgruppen „Alter“ und „Geschlecht“ dargestellt. Für die Endpunkte zum Tumoransprechen, „intrakranielle Gesamtansprechrates“, „Gesamtansprechrates“, „Dauer des Gesamtansprechens“ und „Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens“, wird die Subgruppe „Vorbehandlung mit systemischer Therapie“ als Faktor für die Krankheitsschwere bzw. -stadium präsentiert.

#### Tumoransprechen - Gesamtansprechen

Für den Endpunkt Tumoransprechen wurden die bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrates und die bestätigte Gesamtansprechrates für die Subgruppe Vorbehandlung mit systemischer Therapie untersucht.

Tabelle 4-N2: Subgruppenanalyse für „Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrates“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	Subgruppenanalyse „Tumoransprechen - bestätigte intrakranielle Gesamtansprechrates“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt				
	Subgruppe				
BRF113929 (BREAK-MB)	<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie</b>				
		<b>Ja</b>		<b>Nein</b>	
		Kohorte A	Kohorte B	Kohorte A	Kohorte B
	Anzahl der Patienten	36	39	38	26
	<b>Gesamtansprechrates</b>				
n (%)	12 (33)	12 (31)	17 (45)	8 (31)	
(95% KI <sup>a</sup> )	(18,6; 51,0)	(17,0; 47,6)	(28,6; 61,7)	(14,3; 51,8)	
KI=Konfidenzintervall					
<sup>a</sup> Exaktes, zweiseitiges 95% Konfidenzintervall					

Quelle: (<sup>94</sup>Streit et al. 2012), Tabelle 7.0004, 7.0005)

Tabelle 4-N3: Subgruppenanalyse für „Tumoransprechen - bestätigte Gesamtansprechrates“ (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	Subgruppenanalyse „Tumoransprechen - bestätigte Gesamtansprechrates“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt				
	Subgruppe				
BRF113929 (BREAK-MB)	<b>Vorbehandlung mit systemischer Therapie</b>				
		<b>Ja</b>		<b>Nein</b>	
		Kohorte A	Kohorte B	Kohorte A	Kohorte B
	Anzahl der Patienten	36	39	38	26
	<b>Gesamtansprechrates</b>				
n (%)	11 (31)	11 (28)	17 (45)	9 (35)	
(95% KI <sup>a</sup> )	(16,3; 48,1)	(15,0; 44,9)	(28,6; 61,7)	(17,2; 55,7)	
KI=Konfidenzintervall					
<sup>a</sup> Exaktes, zweiseitiges 95% Konfidenzintervall					

Quelle: (<sup>94</sup>Streit et al. 2012), Tabelle 7.1004, 7.1005)

Die Gesamtansprechrates waren in der Subgruppe der Patienten ohne vorherige systemische Therapie fast durchgehend höher, mit deutlichem Unterschied in der Kohorte A



Tumoransprechen - Dauer des Gesamtansprechens

Für den Endpunkt Tumoransprechen wurden die Dauer des bestätigten intrakraniellen Gesamtansprechens und die Dauer des bestätigten Gesamtansprechens für die Subgruppe Vorbehandlung mit systemischer Therapie untersucht.

Tabelle 4-N4: Subgruppenanalyse für „Dauer des bestätigten intrakraniellen Gesamtansprechens (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie	Subgruppenanalyse „Dauer des bestätigten intrakraniellen Gesamtansprechens“ (Wochen) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt			
	Subgruppe			
	Vorbehandlung mit systemischer Therapie			
	Ja		Nein	
	Kohorte A (N=36)	Kohorte B (N=39)	Kohorte A (N=38)	Kohorte B (N=26)
<b>BRF113929 (BREAK-MB)</b>				
Anzahl der Patienten mit Ansprechen	12	12	17	8
<b>Dauer des intrakraniellen Gesamtansprechens</b>				
Progress oder Tod n (%)	6 (50)	3 (25)	6 (35)	2 (25)
Median (Wochen)	20,1	28,1	24,1	NE
(95% KI <sup>a</sup> )	(12,0; NE)	(20,1; 28,1)	(13,7; NE)	(18,1; NE)
KI=Konfidenzintervall, NE= nicht erreicht				
<sup>a</sup> Exaktes, zweiseitiges 95% Konfidenzintervall				

Quelle: (<sup>94</sup>Streit et al. 2012), Tabelle 7.2003, 7.2004)

Tabelle 4-N5: Subgruppenanalyse für „Dauer des bestätigten Gesamtansprechens (vom Prüfarzt bestimmt) für Patienten mit BRAF-V600E Mutation in weiteren Untersuchungen – BRF113929 (BREAK-MB)

Studie <b>BRF113929 (BREAK-MB)</b>	Subgruppenanalyse „Dauer des bestätigten Gesamtansprechens“ für Patienten mit BRAF-V600E Mutation - vom Prüfarzt bestimmt			
	Subgruppe			
	Vorbehandlung mit systemischer Therapie			
	Ja	Nein		
	Kohorte A (N=36)	Kohorte B (N=39)	Kohorte A (N=38)	Kohorte B (N=26)
Anzahl der Patienten mit Ansprechen	11	11	17	9
<b>Dauer des Gesamtansprechens</b>				
Progress oder Tod n (%)	6 (55)	5 (45)	6 (35)	5 (56)
Median (Wochen)	22,1	23,0	27,6	20,1
(95% KI <sup>a</sup> )	(16,1; 28,3)	(20,0; 28,1)	(16,1; NE)	(12,3; NE)
KI=Konfidenzintervall				
<sup>a</sup> Exaktes, zweiseitiges 95% Konfidenzintervall				

Quelle: (<sup>94</sup>Streit et al. 2012), Tabelle 7.3003, 7.3004)

Auch bedingt durch die geringe Zahl der Patienten mit Ansprechen konnten keine relevanten Unterschiede zwischen den Subgruppen festgestellt werden.

### Unerwünschte Ereignisse

Für die Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis wurden die Subgruppen Alter (<65 Jahre, ≥65 Jahre) und Geschlecht (männlich, weiblich) für die „Unerwünschten Ereignisse“ untersucht.

Tabelle 4-N6: Subgruppenanalyse der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis

Studie <b>BRF113929 (BREAK-MB)</b>	Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse	
	Endpunkt	Subgruppe
<b>Gesamtrate UE</b>	<b>Statistik</b>	<b>Alter</b>
		(≥65 Jahre)      (<65 Jahre)
	Anzahl der Patienten (Kohorte A / Kohorte B)	17 / 14      72 / 69

<b>Studie</b>	<b>Subgruppenanalyse Unerwünschte Ereignisse</b>	
<b>Endpunkt</b>		
<b>BRF113929 (BREAK-MB)</b>	<b>Statistik</b>	<b>Subgruppe</b>
	Unerwünschte Ereignisse n (%) (Kohorte A / Kohorte B)	16 (94) / 14 (100)      65 (90) / 63 (91)
		<b>Geschlecht</b>
		<b>(weiblich)</b> <b>(männlich)</b>
	Anzahl der Patienten (Kohorte A / Kohorte B)	24 / 28      65 / 55
	Unerwünschte Ereignisse n (%) (Kohorte A / Kohorte B)	21 (88) / 25 (89)      60 (92) / 52 (95)

Quelle: (<sup>94</sup>Streit et al. 2012), Tabellen 8.1008, 8.1009

Für die Gesamtraten der „Unerwünschten Ereignisse“ zeigten sich, bei konstant höheren Raten für Kohorte B, nur geringe Unterschiede bezüglich Alter oder Geschlecht.

Anhang 4-B wird wie folgt ergänzt:

### Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

#### Zu Modul 4: Abschnitt 4.3.2.3.2, 4.3.2.3.2.1.3 Studien aus der 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](http://www.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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

Zur Darstellung der aktuellen Studienlage bezüglich Dabrafenib wurde für den Dossierabschnitt 4.3.2.3.2.1 eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien in folgenden Studienregistern durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (Studienregister der U.S. National Institutes of Health)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Studienregister der WHO)
- Dem GSK-eigenen Studienregister (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>)

Die Studienregistersuchen erfolgten am 19.04.2013, mit einer Aktualisierung am 15.07.2013.

Die Selektion der Studien mit Dabrafenib bei Patienten mit malignem Melanom und Hirnmetastasen anhand folgender Kriterien:

- Abgeschlossene Studie, d.h. Rekrutierung abgeschlossen und Studienbericht/Publication liegt vor.
- Dabrafenib wurde als Monotherapie eingesetzt.
- Patientenkollektiv: Patienten mit metastasiertem malignen Melanom und Hirnmetastasen.

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Studienregister: clinicaltrials.gov

Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>

Datum der Suche: 19.04.2013

Suchstrategie: Advanced search  
 Dabrafenib OR GSK2118436 OR "GSK 2118436" OR GSK436 OR  
 "GSK 436" [all fields]  
 Keine weiteren Einschränkungen

Treffer: 28

Per Handsuche wurden anschließend die relevanten Studien identifiziert und eine Dublettenprüfung durchgeführt – resultierend in einer relevanten Studie, der BREAK-MB Studie.

In der folgenden Tabelle sind alle 28 Treffer der oben beschriebenen Suchstrategie beschrieben, sowie das Ergebnis der finalen Selektion der relevanten Studien.

Tabelle 4-N7(Anhang): Studien zu Dabrafenib in clinicaltrials.gov

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
1	Completed	NCT01340846	A Pharmacokinetics Study of the Effects of GSK2118436 on Warfarin, the Effects of Ketoconazole and Gemfibrozil on GSK2118436, and the Effects of Repeat Doses of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340846">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340846</a> ( <sup>110</sup> ClinicalTrials.gov 2011)	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
2	Recruiting	NCT01677741	The Study to Determine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Pediatric Subjects	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677741">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677741</a> ( <sup>111</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
3	Completed	NCT0134	Determination of the Absolute Bioavailability	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340846">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01340846</a>	nein	BRAF-positive Tumore, keine

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
		0833	of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered With an Intravenous Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors	33 ( <sup>112</sup> ClinicalTrials.gov 2011)		Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
4	Recruiting	NCT01738451	A Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Dosing of GSK2118436 on Cardiac Repolarization in Subjects With V600 BRAF Mutation-Positive Tumors	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01738451">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01738451</a> ( <sup>113</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
5	Active, not recruiting	NCT01584648	A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584648">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01584648</a> ( <sup>114</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
6	Recruiting	NCT01723202	Dabrafenib With or Without Trametinib in Treating Patients With Recurrent Thyroid Cancer	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723202">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01723202</a> ( <sup>115</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Schilddrüsenkarzinom
7	Recruiting	NCT01767454	Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454</a> ( <sup>116</sup> ClinicalTrials.gov 2013)	nein	laufende Studie
8	Completed	NCT01262963	An Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of Single Oral Dose [14C] GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262963">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01262963</a> ( <sup>117</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
9	Recruiting	NCT0168	Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT016822">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT016822</a>	nein	Resezierbares Melanom

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
		2213	With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation	13 ( <sup>118</sup> ClinicalTrials.gov 2012)		(adjuvante Therapie)
10	Active, not recruiting	NCT01072175	Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 & GSK1120212	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01072175 ( <sup>119</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	nein	laufende Studie, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
11	Recruiting	NCT01682083	A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection.	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682083 ( <sup>120</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)
12	Completed	NCT00880321	A Phase I Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of GSK2118436 in Subjects With Solid Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880321 ( <sup>121</sup> ClinicalTrials.gov 2009)	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
13	Active, not recruiting	NCT01266967	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01266967 ( <sup>95</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	ja	
14	Not yet recruiting	NCT01721603	A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain Metastases	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721603 ( <sup>122</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	nicht begonnen
15	Completed	NCT01231568	An Open Label Study to Examine the Effects of a High-Fat Meal and	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231568	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
			Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutation Positive Tumor	68 ( <sup>123</sup> ClinicalTrials.gov 2010)		Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
16	Recruiting	NCT01336634	A Phase II Study of the Selective BRAF Kinase Inhibitor GSK2118436 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and BRAF Mutations	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336634">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01336634</a> ( <sup>124</sup> ClinicalTrials.gov 2011)	nein	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
17	Recruiting	NCT01726738	LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726738">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726738</a> ( <sup>125</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
18	Recruiting	NCT01713972	Dabrafenib and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Malignant Tumors	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713972">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713972</a> ( <sup>126</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore; keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
19	Active, not recruiting	NCT01227889	A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227889">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01227889</a> ( <sup>61</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	nein	Patienten mit Hirnmetastasen waren ausgeschlossen
20	Recruiting	NCT0175	BRAF/MEK/EGFR Inhibitor Combination	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT017509">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT017509</a>	nein	Kolorektales



## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
		0918	Study in Colorectal Cancer	18 ( <sup>127</sup> ClinicalTrials.gov 2012)		Karzinom
21	Recruiting	NCT01619774	GSK2118436 and GSK1120212	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619774 ( <sup>128</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	laufende Studie
22	Recruiting	NCT01231594	A Rollover Study to Provide Continued Treatment With GSK2118436 to Subjects With BRAF Mutation-Positive Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231594 ( <sup>129</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
23	Recruiting	NCT01582997	A Phase I Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of of GSK2118436 in Japanese Subjects With BRAF Mutation Positive Solid Tumors	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01582997 ( <sup>130</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
24	Recruiting	NCT01701037	Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701037 ( <sup>131</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Resezierbares Melanom (neoadjuvante Therapie)
25	Active, not recruiting	NCT01153763	A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01153763 ( <sup>132</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
26	Recruiting	NCT01597908	Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01597908 ( <sup>133</sup> ClinicalTrials.gov	nein	Laufende Studie

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

#	Rekrutierungsstatus	Haupt - ID	Titel	URL	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
			V600E/K Cutaneous Melanoma	2012)		
27	Recruiting	NCT01534897	Re-differentiation of Radioiodine-Refractory BRAF V600E-mutant Papillary Thyroid Carcinoma With GSK2118436	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534897">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01534897</a> ( <sup>134</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Schilddrüsenkarzinom
28	Recruiting	NCT01519427	Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib	<a href="http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519427">http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01519427</a> ( <sup>135</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	nein	Keine Dabrafenib-Studie

Aktualisierung: 15.07.2013  
Suchstrategie: Advanced search  
Dabrafenib OR GSK2118436 OR "GSK 2118436" OR GSK436 OR "GSK 436"  
[all fields] AND received from 04/19/2013

Treffer: Keine neuen Treffer

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Studienregister: ICTRP Search Portal

Internetadresse: <http://apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche: 19.04.2013

Suchstrategie: Standard Search  
Dabrafenib OR GSK2118436 OR GSK 2118436 OR GSK436 OR GSK 436  
Keine weiteren Einschränkungen

Treffer: 34

Per Handsuche wurden anschließend die relevanten Studien in der Indikation „Melanom“ identifiziert und eine Dublettenprüfung durchgeführt – resultierend in einer relevanten Studie. In der folgenden Tabelle sind alle Treffer der beschriebenen Suchstrategie gelistet, sowie das Ergebnis der finalen Selektion der relevanten Studien.

Tabelle 4-N8 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal

#	Rekrutierungs-status	Haupt - ID	Titel/Link	Datum der Registrierung	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund
1	Not Available	EUCTR2012-001499-12-Outside-EU/EEA ( <sup>136</sup> EU Clinical Trials Register 2013)	<a href="#"><u>A study to determine the safety and dose of oral dabrafenib in children with tumors that have the BRAF V600 gene mutation.</u></a>	25/01/2013	nein	BRAF-positive Tumore, pädiatrische Population
2	Not recruiting	NCT01738451 ( <sup>113</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<a href="#"><u>A Study to Evaluate the Effect of Repeat Oral Dosing of GSK2118436 on Cardiac Repolarization in Subjects With V600 BRAF Mutation-Positive Tumors</u></a>	15/11/2012	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
3	Authorised	EUCTR2012-001266-15-SE ( <sup>137</sup> EU Clinical Trials Register 2013)	<a href="#"><u>A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the</u></a>	13/11/2012	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

			<u>treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery.</u>			
4	Recruiting	NCT01713972 ( <sup>126</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib and Pazopanib Hydrochloride in Treating Patients With Advanced Malignant Tumors</u>	22/10/2012	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
5	Not recruiting	NCT01723202 ( <sup>115</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib With or Without Trametinib in Treating Patients With Recurrent Thyroid Cancer</u>	22/10/2012	nein	Schilddrüsenkarzinom
6	Not recruiting	NCT01701037 ( <sup>131</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib Alone and in Combination With Trametinib Before Surgery in Treating Patients With Locally or Regionally Advanced Melanoma That Can Be Removed By Surgery</u>	21/09/2012	nein	Resezierbares Melanom (neoadjuvante Therapie)
7	Not recruiting	NCT01682083 ( <sup>120</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib in Combination With the MEK Inhibitor Trametinib in the Adjuvant Treatment of High-risk BRAF V600 Mutation-positive Melanoma After Surgical Resection.</u>	06/09/2012	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)
8	Recruiting	NCT01682213 ( <sup>118</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Adjuvant Dabrafenib (GSK2118436) in Patients With Surgically Resected AJCC Stage IIIC Melanoma Characterized by a BRAFV600E/K Mutation</u>	06/09/2012	nein	Resezierbares Melanom (adjuvante Therapie)
9	Not recruiting	NCT01677741	<u>The Study to Determine Safety.</u>	30/08/2012	nein	BRAF-positive Tumore, pädiatrische

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

		( <sup>111</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Pediatric Subjects</u>			Population
10	Recruiting	NCT01619774 ( <sup>128</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>GSK2118436 and GSK1120212</u>	12/06/2012	nein	Laufende Studie
11	Authorised	EUCTR2011-001161-41-GB ( <sup>138</sup> EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test a new drug for treating non-small cell lung cancer</u>	15/05/2012	nein	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
12	Recruiting	NCT01597908 ( <sup>133</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Dabrafenib Plus Trametinib vs Vemurafenib Alone in Unresectable or Metastatic BRAF V600E/K Cutaneous Melanoma</u>	10/05/2012	nein	Laufende Studie
13	Recruiting	NCT01584648 ( <sup>114</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Study Comparing Trametinib and Dabrafenib Combination Therapy to Dabrafenib Monotherapy in Subjects With BRAF-mutant Melanoma</u>	23/04/2012	nein	Laufende Studie
14	Authorised	EUCTR2011-006088-23-SE ( <sup>139</sup> EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, in combination together for treating a specific type of melanoma compared to another drug, vemurafenib that is approved for treating the same type of melanoma.</u>	19/04/2012	nein	laufende Studie
15	Recruiting	NCT01582997 ( <sup>130</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Phase I Study to Investigate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetic</u>	05/04/2012	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

			<u>Profile of of GSK2118436 in Japanese Subjects With BRAF Mutation Positive Solid Tumors</u>			Melanom
16	Authorised	EUCTR2011-006087-49-SE ( <sup>140</sup> EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test two investigational drugs, dabrafenib and trametinib, for treating melanoma</u>	14/03/2012	nein	laufende Studie
17	Not Recruiting	EUCTR2011-004436-61-GB ( <sup>141</sup> EU Clinical Trials Register 2012)	<u>A study to test possible drug interactions with a new drug for treating skin cancer.</u>	02/03/2012	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
18	Recruiting	NCT01534897 ( <sup>134</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Re-differentiation of Radioiodine-Refractory BRAF V600E-mutant Papillary Thyroid Carcinoma With GSK2118436</u>	10/02/2012	nein	Schilddrüsenkarzinom
19	Recruiting	NCT01519427 ( <sup>135</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Selumetinib and Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Who Failed Prior Therapy With Vemurafenib or Dabrafenib</u>	25/01/2012	nein	Keine Dabrafenib-Studie
20	Recruiting	NCT01510444 ( <sup>142</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>Phase II Trial of Mitogen Activated Protein (MAP) Kinase Inhibition With AZD6244 and MK-2206 (Akt Inhibitor) in Patients With Relapsed (BRAF) V600E Mutant Advanced Melanoma</u>	11/01/2012	nein	Keine Dabrafenib-Studie
21	Not recruiting	NCT01340846 ( <sup>110</sup> ClinicalTrials.gov 2011)	<u>A Pharmacokinetics Study of the Effects of GSK2118436 on Warfarin, the Effects of</u>	14/04/2011	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

			<u>Ketoconazole and Gemfibrozil on GSK2118436, and the Effects of Repeat Doses of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors</u>			
22	Not recruiting	NCT01340833 ( <sup>112</sup> ClinicalTrials.gov 2011)	<u>Determination of the Absolute Bioavailability of GSK2118436 Following a Single Oral Dose Co-Administered With an Intravenous Radiolabelled Microtracer of GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors</u>	14/04/2011	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
23	Recruiting	NCT01336634 ( <sup>124</sup> ClinicalTrials.gov 2011)	<u>A Phase II Study of the Selective BRAF Kinase Inhibitor GSK2118436 in Subjects With Advanced Non-small Cell Lung Cancer and BRAF Mutations</u>	07/04/2011	nein	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom
24	Authorised	EUCTR2010-023837-45-DE ( <sup>70</sup> EU Clinical Trials Register 2011)	<u>A Study of GSK2118436 as a Single Agent in Treatment Naïve and Previously Treated Subjects with BRAF Mutation-Positive Metastatic Melanoma to the Brain</u>	15/12/2010	ja	- Dublette: entspricht Studie unter laufender Nummer 26, es wird auf das EUCR als Quelle der Registrierung verwiesen
25	Authorised	EUCTR2009-015298-11-NL ( <sup>143</sup> EU Clinical Trials Register 2011)	<u>A Phase III randomized, open-label study comparing GSK2118436 to DTIC in previously untreated subjects with BRAF mutation positive</u>	02/12/2010	nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

			<u>advanced (Stage III) or metastatic (Stage IV) melanoma.</u>			
26	Not recruiting	NCT01266967 ( <sup>95</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma to the Brain</u>	02/12/2010	ja	Dublette: entspricht Studie unter laufender Nummer 24, es wird auf clinicaltrials.gov als Quelle der Registrierung verwiesen
27	Not recruiting	NCT01262963 ( <sup>117</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	<u>An Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion (ADME) Study of Single Oral Dose [<sup>14</sup>C] GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutant Solid Tumors</u>	02/12/2010	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
28	Recruiting	NCT01231594 ( <sup>129</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Rollover Study to Provide Continued Treatment With GSK2118436 to Subjects With BRAF Mutation-Positive Tumors</u>	21/10/2010	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
29	Not recruiting	NCT01227889 ( <sup>61</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Study Comparing GSK2118436 to Dacarbazine (DTIC) in Previously Untreated Subjects With BRAF Mutation Positive Advanced (Stage III) or Metastatic (Stage IV) Melanoma</u>	21/10/2010	nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
30	Not recruiting	NCT01231568	<u>An Open Label Study to Examine</u>	21/10/2010	nein	BRAF-positive Tumore, keine



## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

		( <sup>123</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	<u>the Effects of a High-Fat Meal and Particle Size on the Pharmacokinetics of Orally Administered GSK2118436 in Subjects With BRAF Mutation Positive Tumor</u>			Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
31	Authorised	EUCTR2009-015297-36-FR ( <sup>144</sup> EU Clinical Trials Register 2010)	<u>A Phase II (BRF113710) single-arm, open-label study of GSK2118436 in previously treated BRAF mutant metastatic melanoma</u>	18/06/2010	Nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
32	Not recruiting	NCT01153763 ( <sup>132</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	<u>A Study of GSK2118436 in BRAF Mutant Metastatic Melanoma</u>	27/05/2010	nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
33	Recruiting	NCT01072175 ( <sup>119</sup> ClinicalTrials.gov 2010)	<u>Investigate Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 &amp; GSK1120212</u>	12/02/2010	nein	keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
34	Not recruiting	NCT00880321 ( <sup>121</sup> ClinicalTrials.gov 2009)	<u>A Phase I Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK2118436 in Subjects With Solid Tumors</u>	09/04/2009	nein	BRAF-positive Tumore, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom

## Zusatzdokument zur Nachforderung fehlender Unterlagen/Angaben

Aktualisierung : 15.07.2013

Suchstrategie: Standard Search  
 Dabrafenib OR GSK2118436 OR GSK 2118436 OR GSK436 OR GSK 436  
 Keine weiteren Einschränkungen. Ausgabeliste sortiert nach Date of Registration.

Treffer: 37, davon 3 neue seit 19.04.2013

Die aktualisierten Recherche mit 3 zusätzlichen Treffern und die anschließende Handsuche ergab keine zusätzlichen relevanten Studien.

Tabelle 4-N9 (Anhang): Studien zu Dabrafenib in ICTRP Search Portal, Aktualisierung 15.07.2013

#	Rekrutierungs-status	Haupt - ID	Titel/Link	Datum der Registrierung	Relevante Studie (ja / nein)	Ausschlussgrund Für nicht relevante Studien
1	Not recruiting	ACTRN12613000737730  ( <sup>145</sup> Australian New Zealand Clinical Trials Registry (ANZTR) 2013)	<u>An open label, single centre, phase II pilot study of neoadjuvant dabrafenib + trametinib in patients with resectable AJCC Stage IIIB-C BRAF V600 mutation positive melanoma</u>	03/07/2013	nein	Resezierbares Melanom (neoadjuvante Therapie)
2	Recruiting	NCT01726738 ( <sup>125</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>LCCC 1128: Open Label Phase II Trial of the BRAF Inhibitor (Dabrafenib) and the MEK Inhibitor (Trametinib) in Unresectable Stage III and Stage IV BRAF Mutant Melanoma; Correlation of Resistance With the Kinome and Functional Mutations</u>	08/11/2012	nein	Laufende Studie, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom
3	Recruiting	NCT01721603 ( <sup>122</sup> ClinicalTrials.gov 2012)	<u>A Phase 2 Prospective Trial of Dabrafenib With Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600E Melanoma Brain</u>	01/11/2012	nein	Laufende Studie, keine Monotherapie-Studie zu Hirnmetastasen beim malignen Melanom

			<u>Metastases</u>			
--	--	--	-------------------	--	--	--

Studienregister: GSK eigenes Studienregister

Internetadresse: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>

Datum der Suche: 19.04.2013

Suchstrategie:

	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Dabrafenib	13
2	GSK2118436	6
3	Dabrafenib/Trametinib	2
	<b>Gesamt</b>	21
	Duplikate wurden in Reihenfolge der angegebenen Suchbegriffe aussortiert.	<b>Alle Einträge enthalten in clinicaltrials.gov</b>

Eine Aktualisierung zum 15.07.2013 ergab keine neuen Treffer.