

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trametinib (Spexotras[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen
Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer
BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie
benötigen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	24
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	24
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	31
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	32
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	34
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	40
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	41
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	44
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	47
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	47
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	48
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	53
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	56
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	56

4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	61
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	63
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	65
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	65
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	66
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	67
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	67
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	68
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	68
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	69
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	69
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	69
4.4.2.1	Einführung	70
4.4.2.2	Fragestellung	72
4.4.2.3	Studienbasis für die Nutzenbewertung.....	73
4.4.2.4	Charakteristika der Studie G2201 (LGG-Kohorte)	77
4.4.2.4.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
4.4.2.4.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	91
4.4.2.5	Berücksichtigte Endpunkte.....	92
4.4.2.5.1	Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	93
4.4.2.5.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene	106
4.4.2.6	Ergebnisse zum Zusatznutzen	110
4.4.2.6.1	Gesamtüberleben.....	110
4.4.2.6.2	Tumoransprechen	112
4.4.2.6.3	Progressionsfreies Überleben.....	122
4.4.2.6.4	Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2, ergänzend dargestellt)	125
4.4.2.6.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2, ergänzend dargestellt).....	129
4.4.2.6.6	Verträglichkeit.....	132

4.4.2.6.6.1	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....	134
4.4.2.6.6.2	Spezifische unerwünschte Ereignisse.....	136
4.4.2.6.6.3	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit.....	140
4.4.2.6.7	Subgruppenanalysen.....	140
4.4.2.6.8	Zusammenfassung der Studienergebnisse	144
4.4.2.6.9	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	147
4.4.2.6.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	147
4.4.2.6.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	149
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	159
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	159
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	159
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	160
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	160
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	160
4.6	Referenzliste	162
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	171
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	173
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	174
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	175
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	176
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	197

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie.....	17
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	51
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	54
Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	55
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	59

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	62
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	63
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	67
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	67
Tabelle 4-28: Übersicht über die Studienbasis.....	74
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studie G2201 (LGG-Kohorte)	77
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen der Studie CDRB436G2201 (LGG-Kohorte)	79
Tabelle 4-31: Angaben zur Patientendisposition	83
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie G2201 (LGG-Kohorte)...	85
Tabelle 4-33: Angaben zur Behandlungsdauer	88
Tabelle 4-34: Angaben zur Beobachtungsdauer	88
Tabelle 4-35: Angaben zur Begleitmedikation (bei ≥ 20 % der Patienten in mindestens einem Studienarm)	89
Tabelle 4-36: Angaben zu antineoplastische Folgetherapien.....	90
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene	91
Tabelle 4-38: Matrix der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte	92
Tabelle 4-39: Spezifische unerwünschte Ereignisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen	101
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene.....	106
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	110
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Tumoransprechen“	112
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ORR, CBR)	115
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen).....	116
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ansprechen)	118
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des Ansprechens – ergänzend dargestellt).....	120
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	122

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)“.....	125
Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Fragebogen PROMIS PGH-7+2.....	126
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt).....	128
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)“.....	129
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt).....	131
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Verträglichkeit“.....	132
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....	134
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse.....	137
Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	141
Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-60: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie.....	154
Tabelle 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	159
Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie G2201 (LGG-Kohorte).....	176
Tabelle 4-63 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie G2201.....	196
Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	198

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	52
Abbildung 4-3: Design der Phase-II-Studie G2201 (LGG-Kohorte).....	81
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; ITT-Population).....	111
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Ansprechen aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)	119
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Ansprechen aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)	119
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)	121
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)	121
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)	124
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)	124
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation)	135
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation).....	135
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation).....	136
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation)	136
Abbildung 4-15 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie G2201 (LGG-Kohorte; 1. Datenschnitt vom 23. August 2021)	193
Abbildung 4-16 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie G2201 (LGG-Kohorte; 2. Datenschnitt vom 5. April 2022).....	194
Abbildung 4-17 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie G2201 (LGG-Kohorte; 3. Datenschnitt vom 28. April 2023).....	195

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
CBR	Clinical benefit rate (klinische Nutzenrate)
cfDNA	Cell-free DNA (Zell-freie DNA)
CMQ	Customized MedDRA Query (benutzerdefinierte Abfrage des MedDRA)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response (vollständiges Ansprechen)
CRF	Case Report Form (Fallberichtsbogen)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP3A	Cytochrom P450 3A
CYP2C8	Cytochrom P450 2C8
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
EOT	End of treatment
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GFR	Glomerular filtration rate (glomeruläre Filtrationsrate)
HGG	High-grade glioma (hochgradig malignes Gliom)
HR	Hazard Ratio
IA-Test	Interaktionstest
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LGG	Low-grade glioma (niedriggradig malignes Gliom)
LLN	Lower limit of normal (untere Grenze des Normbereichs)
LS	Least Squares
LVEF	Left ventricular ejection fraction (linksventrikuläre Ejektionsfraktion)
LZH	Langerhans-Zell-Histiozytose
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n.b.	Nicht berechenbar
n.d.	Nicht durchgeführt
n.e.	Nicht erreicht
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NOS	Not otherwise specified (nicht näher spezifiziert)
NSCLC	Non-small cell lung cancer (nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression-free survival (progressionsfreies Überleben)
PGH-7+2	Pediatric Global Health 7+2

pLGG	Pediatric low-grade glioma (pädiatrisches LGG)
PR	Partial response (partiellles Ansprechen)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QTcF	QT-Intervall korrigiert nach der Methode von Fridericia
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RAS	Rat sarcoma
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RR	Relatives Risiko
SCAR	Severe cutaneous adverse reactions
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (obere Grenze des Normbereichs)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der Zulassungsstudie CDRB436G2201 (im Folgenden als Studie G2201 bezeichnet) sowie des Bewertungsberichts der Zulassungsbehörde vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Der Bewertung wurden daher die Zulassungsstudie von Dabrafenib + Trametinib sowie die Feststellungen der Zulassungsbehörde zugrunde gelegt.

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

Bei der Zulassungsstudie G2201 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der Studie beurteilt. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf dem randomisierten Teil der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie G2201, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren mit BRAF-V600-Mutation-positivem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie untersucht wurden. Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-1):

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war ein Todesfall im Chemotherapie-Arm aufgetreten, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ergab sich nicht ($p = 0,134^1$). Insgesamt 32,4 % der Patienten im Kontrollarm waren jedoch auf die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib gewechselt, weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib auszugehen ist.

Tumoransprechen

Die Evaluation erfolgte standardisiert anhand der Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG), die neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden berücksichtigen.

Sowohl für die Gesamtansprechrates (ORR) als auch die klinische Nutzenrate (CBR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib. Bei verblindeter Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review betrug die ORR 54,8 % im Dabrafenib + Trametinib-Arm, aber nur 16,2 % im Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 3,38 [1,58; 7,24]; $p < 0,001$). Die CBR lag bei 86,3 % unter Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu 43,2 % unter der Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,36; 2,92]; $p < 0,001$). Auch das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse, der Zeit bis zum Ansprechen, bestätigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 3,84 [1,63; 9,07]; $p < 0,001$). Die mediane Ansprechdauer betrug 30,0 Monate unter Dabrafenib + Trametinib. Im Kontrollarm betrug sie 19,4 Monate, allerdings ist die Schätzung aufgrund der geringen Zahl der Patienten, die unter der Chemotherapie überhaupt ein Ansprechen erreichten, nur wenig aussagekräftig.

Progressionsfreies Überleben

Für das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt mittels RANO-LGG-Kriterien, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib. Gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review war das mediane PFS unter Dabrafenib + Trametinib mehr als dreimal so lange wie unter der Kontrolle (24,9 Monate vs. 7,2 Monate). Dies entspricht einer Reduktion des Progressionsrisikos unter Dabrafenib + Trametinib um über 60 % im Vergleich zur Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,59]; $p < 0,001$).

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (ergänzend dargestellt)

Die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen erfolgte in der Studie G2201 mit Hilfe der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS Pediatric Global Health 7+2 (PGH-7+2). Dieser enthält die aus 7 Items bestehende Global Health-Skala PGH-7 sowie zwei Einzel-Items zur Beeinträchtigung durch Schmerz und Fatigue. Da nur für 86,3 % bzw. 62,2 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm bzw. im Chemotherapie-Arm zu Studienbeginn sowie zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, wurden die Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt. Basierend auf der Auswertung der stetigen Daten

¹ Effektschätzung (Hazard Ratio) nicht sinnvoll interpretierbar

zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib sowohl für Fatigue als auch für den Global Health Score (MD [95 %-KI]: -4,04 [-6,57; -1,51]; $p = 0,002$ bzw. MD [95 %-KI]: 7,14 [3,58; 10,70]; $p < 0,001$). Für Beeinträchtigung durch Schmerz war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (MD [95 %-KI]: -0,85 [-3,40; 1,71]; $p = 0,512$).

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungsdauer mit Dabrafenib bzw. Trametinib mit 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen deutlich länger war als mit Carboplatin (54,0 Wochen) bzw. Vincristin (48,0 Wochen), wurden für alle Operationalisierungen Time-to-Event-Analysen durchgeführt.

Wie die Ergebnisse dieser Analysen belegen, konnte ein klarer Vorteil von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie in Bezug auf die untersuchten UE-Endpunkte nachgewiesen werden. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib zeigten sich sowohl für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch für die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,29]; $p < 0,001$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,50]; $p < 0,001$). Auch bei Betrachtung einzelner spezifischer UE ergaben sich nahezu ausschließlich Vorteile für Dabrafenib + Trametinib, u.a. hinsichtlich Myelosuppression, gastrointestinaler Toxizität, Hypersensibilität, Neurotoxizität und Haarausfall, die die typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie darstellen. Ein statistisch signifikanter Nachteil von Dabrafenib + Trametinib zeigte sich lediglich für Fieber (PT) und Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ).

Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin.

Zusammenfassung

Wie die Ergebnisse der G2201-Studie zeigen, führt Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie zu einer deutlichen Verbesserung des Tumorsprechens mit sowohl hohen als auch dauerhaft stabilen Ansprechraten sowie einer klinisch relevanten Senkung des Progressionsrisikos. Zugleich ist die Dabrafenib + Trametinib-Therapie mit klaren Vorteilen bei den Nebenwirkungen verbunden, u.a. bei der Gesamtrate der schweren UE sowie Abbrüche wegen UE.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen

Zusatznutzen

Pädiatrische LGG-Patienten haben zwar eine vergleichsweise gute Überlebensprognose, allerdings leiden viele Patienten an oft irreversiblen Folgeschäden durch Tumor und/oder Therapie. Bei nicht-resezierbarem Tumor und Vorliegen schwerer neurologischer Symptome sowie bei Progression nach unvollständiger Resektion ist der Einsatz einer nicht-chirurgischen Therapie indiziert. Standardtherapie in dieser Situation ist die Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin. Hauptziel ihres Einsatzes ist, die Radiotherapie, die mit einer erheblichen Morbidität u.a. durch neuroendokrine und neurokognitive Folgeschäden verbunden ist, so lange

wie möglich hinauszuzögern. Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem LGG zeigen jedoch ein nur geringes Ansprechen auf die Chemotherapie. Ihre Prognose in Bezug auf Gesamtüberleben und PFS ist deutlich schlechter als die von Patienten mit Tumoren ohne BRAF-V600-Mutation. Mit der Zulassung von Dabrafenib + Trametinib steht Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600E-Mutation-positivem LGG nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die hohe Ansprechraten sowie eine deutliche Verlängerung des PFS bewirkt und gegenüber der Standard-Chemotherapie sogar mit einer Vermeidung unter anderem schwerer Nebenwirkungen verbunden ist.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie G2201, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib gegenüber Carboplatin + Vincristin bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise begründet sich das Ausmaß des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie im Hinblick auf die Nutzenkategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ dabei wie folgt (Tabelle 4-1):

Mortalität

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib in der Kategorie „Mortalität“ wird daher als **nicht belegt** eingestuft. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war jedoch lediglich ein Patient (aus dem Chemotherapie-Arm) verstorben. Zu berücksichtigen ist zudem, dass bereits 32,4 % der Patienten von der Chemotherapie auf die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib gewechselt waren, weshalb die Ergebnisse des Therapievergleichs potenziell stark zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib verzerrt sind.

Morbidität

Die Ergebnisse der G2201-Studie belegen bedeutsame Vorteile von Dabrafenib + Trametinib für die Endpunkte „Tumorsprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“, bei denen anhand der Beurteilung mittels RANO-Kriterien auch der klinisch-neurologische Status der Patienten berücksichtigt wird und die für die hier untersuchte Population der pädiatrischen LGG-Patienten patientenrelevante Morbiditätseindpunkte darstellen. Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Aufgrund der sensiblen Lage des Tumors im ZNS ist die lokale Tumorkontrolle von höchster klinischer Bedeutung. So besteht auch bei kleinen Veränderungen des Tumolvolumens das Risiko einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes sowie einer damit verbundenen dauerhaften Einschränkung von ZNS-Funktionen.
- Durch die effiziente Tumorkontrolle unter Dabrafenib + Trametinib können potenziell belastende Folgetherapien hinausgezögert bzw. vermieden werden. Bei Versagen der

Chemotherapie ist der Einsatz einer Strahlentherapie indiziert, die aufgrund neurokognitiver bzw. -endokriner Folgeschäden, schwerwiegender vaskulärer Komplikationen wie Hirnblutung und Schlaganfall sowie eines erhöhten Risikos für Sekundärneoplasien in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren kann.

- Die Verhinderung möglicher Schäden durch Tumor und/oder Therapie ist insbesondere vor dem Hintergrund des jungen Alters der Patienten und der dadurch bedingten hohen Vulnerabilität gegenüber möglichen tumor- bzw. behandlungsbedingten Folgeschäden sowie ihrer vergleichsweise langen Lebenserwartung bedeutsam.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidität“ deshalb ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der allgemeinen Gesundheit/Lebensqualität über den Global Health Score des PROMIS PGH-7+2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Dabrafenib + Trametinib. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse für diesen Endpunkt jedoch nur ergänzend dargestellt. Auch wenn der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib in der Kategorie „Lebensqualität“ deshalb formell als **nicht belegt** einzustufen ist, weisen die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 somit auf eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität unter Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie hin.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der G2201-Studie zeigen, ist die Dabrafenib + Trametinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin zudem mit einer relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen assoziiert. So zeigten sich sowohl für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch für die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib. Auch bei Betrachtung einzelner spezifischer UE ergaben sich nahezu ausschließlich Vorteile von Dabrafenib + Trametinib. Bei den Nebenwirkungen überwiegen somit klar die positiven Effekte von Dabrafenib + Trametinib. Zusammenfassend wird unter Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie abzuleiten.

Gesamtbewertung

Der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr und BRAF-V600E-Mutation-positivem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie ergibt sich aus der deutlichen Verbesserung von Tumoransprechen und progressionsfreiem Überleben sowie der bedeutsamen Vermeidung von schweren sowie anderen Nebenwirkungen. In der Gesamtschau verbleiben fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Für die

vorliegend betrachtete, besonders vulnerable Population der pädiatrischen Patienten weist zudem die orale Verabreichung von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der intravenösen Gabe von Carboplatin + Vincristin einen spürbaren Vorteil auf. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des Fehlens alternativer, gut verträglicher Therapieoptionen ist der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 2,7 % HR: – ^b p = 0,134	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Tumoransprechen^c		
Gesamtansprechrates^d	54,8 % vs. 16,2 % RR: 3,38 [1,58; 7,24] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinische Nutzenrate^e	86,3 % vs. 43,2 % RR: 2,00 [1,36; 2,92] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen^f	Median (Monate): 11,0 vs. n.e. HR: 3,84 [1,63; 9,07] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Progressionsfreies Überleben^c	Median (Monate): 24,9 vs. 7,2 HR: 0,36 [0,22; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)^g		
Beeinträchtigung durch Schmerz ^h	MW: -1,8 vs. -0,9 MD: -0,85 [-3,40; 1,71] p = 0,512	– ⁱ
Fatigue ^h	MW: -0,8 vs. 3,2 MD: -4,04 [-6,57; -1,51] p = 0,002	– ⁱ
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)^g		
Global Health Score ^j	MW: 2,0 vs. -5,2 MD: 7,14 [3,58; 10,70] p < 0,001	– ⁱ
Verträglichkeit		
Gesamtraten von UE		
Schwere UE^k	Median (Monate): 28,6 vs. 1,0 HR: 0,16 [0,09; 0,29] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUE	Median (Monate): 43,5 vs. 9,7 HR: 0,68 [0,35; 1,30] p = 0,235	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,03; 0,50] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^m	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Spezifische UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ^k) ⁿ	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Diarrhö (PT, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Obstipation (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,22 [0,09; 0,53] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,31 [0,16; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,47 [0,25; 0,88] p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,14 [0,04; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)	Median (Monate): 1,9 vs. 12,6 HR: 2,66 [1,42; 4,99] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Alopezie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,07 [0,02; 0,34] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (PT, UE)	Median (Monate): 3,3 vs. n.e. HR: 4,36 [1,86; 10,18] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Fieber (PT, SUE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,55 [0,19; 1,56] p = 0,258	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 18,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen im Kiefer (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 18,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Angst (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Rhinorrhö (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,08 [0,01; 0,77] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE ^k)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: – ^o	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

^a Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

^b Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar

^c Beurteilung gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse basierend auf verblindeter Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review.

^d Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen

^e Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen

^f Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR)

^g PROMIS-Werte werden als T-Scores dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.

^h Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine negative Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein negativer Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.

ⁱ Aufgrund geringer Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

^j Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine positive Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein positiver Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.

^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^l Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer die Ereignisanteile unter Dabrafenib + Trametinib deutlich geringer waren als unter der Chemotherapie und sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ergaben (siehe Abschnitt 4.4.2.6.9.1).

^m Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da Abbrüche aus anderen Gründen als UE im Kontrollarm häufiger waren und sich eine Verzerrung der Ergebnisse durch das Auftreten solcher konkurrierenden Ereignisse deshalb eindeutig zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib auswirkt.

ⁿ darunter die PT „Anämie“, „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ als häufigste Manifestation

^o nicht berechnet

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Abkürzungen: CMQ, Customized MedDRA Query; CR, complete response; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; MD, Mittelwertdifferenz; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW, Mittelwert; n.e., nicht erreicht; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PR, partial response; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RR, relatives Risiko; SD, Standardabweichung; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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.

Trametinib (Spexotras[®]) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT

(Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 0 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant

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

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

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

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

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ 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 geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8, 6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), 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.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

⁷ 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.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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 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. 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.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten 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).*

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ 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.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

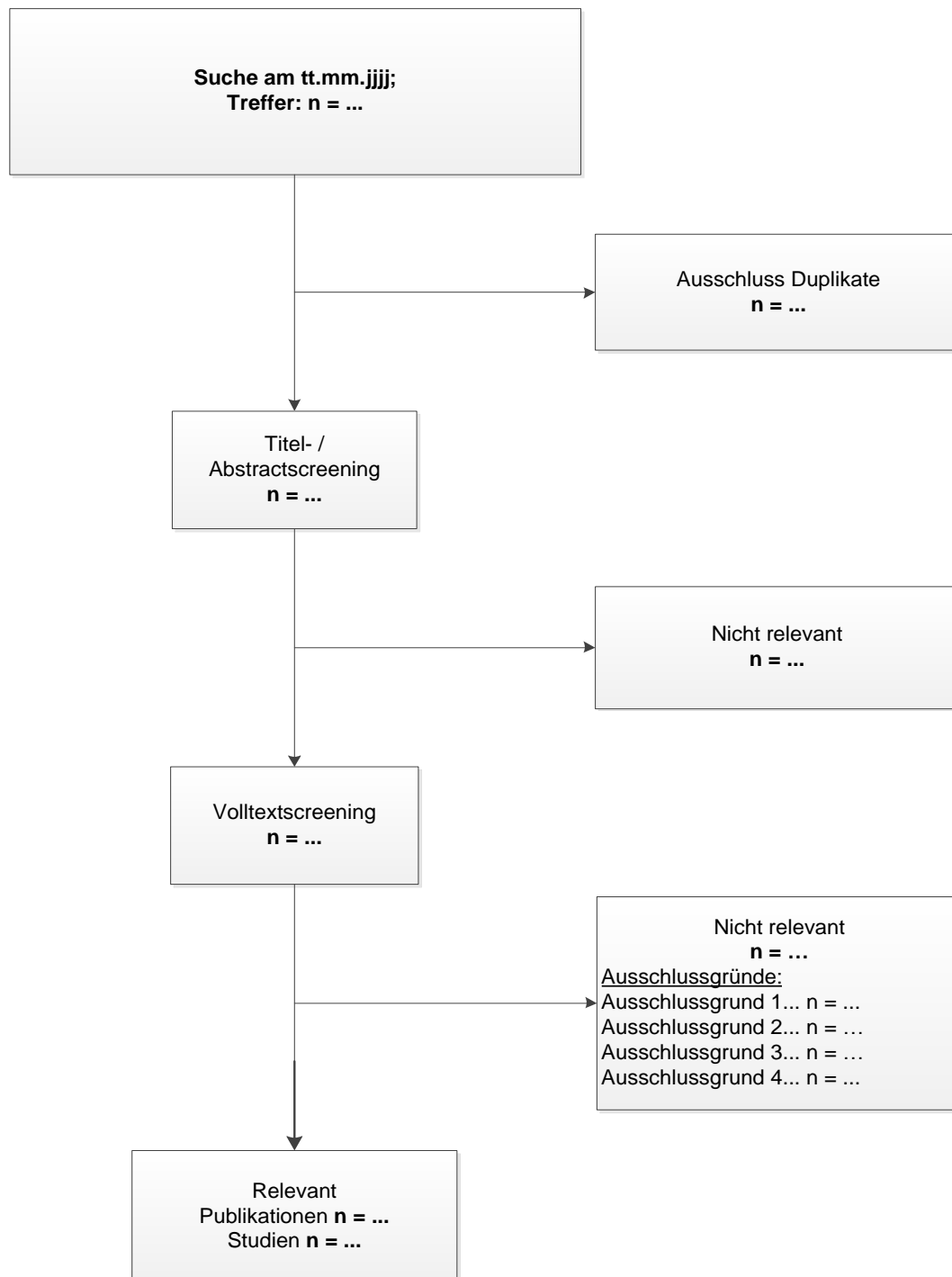


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank 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 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<Studie 1>	NCT 12345 [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
	EudraCT 1223456 [8, 9]			

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert 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 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
<Studie 1>	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-076) [8] IQWiG Nutzenbewertung (A13-35) [9]	Ja	Nein	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.1.1.5 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, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate 1. Datenschnitt: 1.7.2015 (z.B. geplante Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 1.1.2016 (z.B. Anforderung EMA, ungeplant)	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

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

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

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

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1

zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

¹⁶ unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -15 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-16 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-16: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	p=0,003	p=0,041	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	p<0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen

[3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei 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 4-18: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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 4-21: 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>	

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. 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 inkonsistente Ergebnisse.*

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-22: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie**

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. 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.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

4.4.2.1 Einführung

Niedriggradig maligne Gliome im Kindes- und Jugendalter

Niedriggradig maligne Gliome (low-grade glioma, LGG) gehören zu den soliden Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) und entstehen infolge einer Entartung von Zellen des Gehirns oder Rückenmarks. Mit einem Anteil von 40-50 % stellen pädiatrische LGG (pLGG) die größte Gruppe der ZNS-Tumoren des Kindes- und Jugendalters dar [4]. Der Terminus "niedriggradig malignes Gliom" wird dabei als Sammelbegriff für eine Gruppe glialer Hirntumoren verwendet, die gemäß der WHO-Klassifikation¹⁸ als Grad I bzw. Grad II eingestuft werden [6]. Prinzipiell können pLGG alle Teile des ZNS betreffen, am häufigsten sind sie jedoch im Kleinhirn und in den zentralen Anteilen des Großhirns zu finden. Sie wachsen meist langsam und lokal verdrängend. Manchmal kommt es sogar zu Phasen eines vollständigen Wachstumsstillstands, möglich ist aber auch der Übergang in ein aggressives Wachstumsverhalten [7]. Das Risiko einer Metastasierung ist im Allgemeinen gering [8].

Auch ein niedriggradig malignes Gliom kann im Krankheitsverlauf lebensbedrohlich werden, da der knöcherne Schädel nur begrenzt Raum für wachsendes Gewebe bietet und die lokale Raumforderung lebenswichtige Hirnfunktionen behindern kann [9]. Aufgrund der möglichen Lokalisation im gesamten ZNS rufen niedrigmaligne Gliome außerdem das vollständige Spektrum von ZNS-Symptomen hervor, wobei die Symptomentwicklung meist schleichend erfolgt. In Abhängigkeit von der Tumorlokalisierung treten spezifische Symptome auf, wie z. B. Gang- und Gleichgewichtsstörungen (bei Tumoren des Kleinhirns), epileptische Anfälle, Sprach- und Persönlichkeitsstörungen (bei Tumoren des Großhirns) oder Lähmungen bis hin zur Querschnittssymptomatik (bei Tumoren im Bereich des Rückenmarks). Dazu kommen unspezifische Symptome, die durch den erhöhten Druck im Schädelinneren bedingt sind, wie z.B. Kopf- und/oder Rückenschmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Wesensveränderungen und Entwicklungsverzögerungen [7, 9].

Therapieoptionen

Das Ziel der Behandlung ist in erster Linie, eine hohe Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten zu erreichen und zugleich Nebenwirkungen und bleibende Schäden durch Tumor und Therapie so gering wie möglich zu halten. Im Mittelpunkt steht dabei die Operation mit dem Ziel einer vollständigen Tumorresektion [4, 7]. In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors und des damit verbundenen Risikos für neurologische Folgeschäden bzw. die Läsion vitaler Zentren ist eine Tumorresektion jedoch nicht immer vollständig möglich. Bei nicht oder nur teilweise reseziertem Tumor muss entschieden werden, ob zunächst eine Phase beobachtenden Abwartens unter regelmäßiger neurologischer und neuroradiologischer Verlaufsdagnostik erfolgen kann. Wächst der Tumor weiter und/oder

¹⁸ Die WHO-Klassifikation der Tumoren des zentralen Nervensystems ist seit dem Jahr 2021 gemäß der überarbeiteten 5. Auflage gültig [5]. Da im Studienbericht zu der für die Nutzenbewertung relevanten Studie CDRB436G2201 auf die 4. Auflage aus dem Jahr 2016 [6] Bezug genommen wird, beziehen sich die Angaben im vorliegenden Nutzendossier der besseren Übersichtlichkeit wegen auf die 4. Auflage der WHO-Klassifikation.

treten schwere bzw. zunehmende Symptome auf, muss jedoch – nach Prüfung der Option einer erneuten Resektabilität – eine nicht-chirurgische Therapie begonnen werden.

Niedrigmaligne Gliome sind strahlensensibel, allerdings ist eine Strahlentherapie mit einem erhöhten Risiko für neuroendokrine und kognitive Spätfolgen, vaskuläre Schäden und das Auftreten von Sekundärmalignomen sowie mit einem erhöhten Langzeitsterblichkeitsrisiko verbunden [10, 11]. Leitlinien empfehlen deshalb für alle Patienten als Primärbehandlung den Einsatz einer systemischen Chemotherapie mit dem Ziel, den Einsatz einer Radiotherapie so lange wie möglich hinauszuzögern [4, 7]. Als Standard-Chemotherapie kommt in Europa dabei die Kombination aus Carboplatin und Vincristin zum Einsatz [4, 9].

Kombinationstherapie mit Dabrafenib und Trametinib

Gliome niedrigen Malignitätsgrades sind häufig durch Mutationen charakterisiert, die eine Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs bewirken [12, 13]. Tumoren mit BRAF-V600E-Mutation sind dabei mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert [13-15]. Das Risiko eines Übergangs in ein höhergradig malignes Gliom ist erhöht [16], das Ansprechen auf die Standard-Chemotherapie mit einer Gesamtansprechrquote von nur 10 % schlecht [14]. Für diese Patienten besteht deshalb ein besonders hoher medizinischer Bedarf nach einer neuen Therapie, die eine effiziente Tumorkontrolle bewirkt und die Patienten möglichst nicht durch schwere Nebenwirkungen oder gar irreversible Folgeschäden belastet.

Dabrafenib und Trametinib sind selektive Inhibitoren der Kinasen BRAF und MEK1/2, die gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegenwirken und so – bei gut zu handhabendem Verträglichkeitsprofil – effizient Proliferation und Überleben von Tumorzellen mit onkogenen BRAF-Mutationen hemmen [17-19]. Die Kombination aus Dabrafenib und Trametinib ist zugelassen für die Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen [20].

4.4.2.2 Fragestellung

Trametinib (Spexotras[®]) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens dabei auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [3].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib auf Basis der zulassungsbegründenden Studien. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen. Gemäß Zulassungsstatus werden pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen, eingeschlossen [20].

4.4.2.3 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der Zulassungsstudie CDRB436G2201, einer Phase-II-Studie zur Evaluation des Behandlungseffekts von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom in zwei Kohorten [21-24]:

- In die **LGG (low-grade glioma)-Kohorte** wurden Patienten mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven LGG eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib oder die Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin randomisiert.
- Die einarmige **HGG (high-grade glioma)-Kohorte** umfasst Patienten mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven rezidierten bzw. refraktären HGG.

Die HGG-Kohorte ist für die im vorliegenden Dossiermodul bearbeitete Fragestellung nicht relevant und wird deshalb im Folgenden nicht weiter betrachtet. Eine detaillierte Beschreibung der HGG-Kohorte findet sich in Modul 4B.

Dabei wurden die folgenden Quellen herangezogen:

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT02684058

Studienberichte:

- Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Primary analysis. Version 3.0. 2022.
- Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Final Report. Version 1.0. 2023.
- Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Zusatzanalysen LGG-Kohorte. 2023.

Publikationen:

- Bouffet E, Hansford JR, Garrè ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2023;389(12):1108-20

Alle weiteren Studien zu Dabrafenib und Trametinib, auf die im European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens Bezug genommen wird [25], sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Eine Übersicht über die Studienbasis einschließlich der ausgeschlossenen Studien mit dem jeweiligen Ausschlussgrund findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-28.

In der Phase-I/II-Studie CTMT212X2101 wurden Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Aktivität von Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren untersucht. Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom wurden in Part C (16 Patienten, davon 14 LGG- und 2 HGG-Patienten) und Part D (20 LGG-Patienten) eingeschlossen. Part C der Studie diente zur Dosisfindung von Dabrafenib + Trametinib, so dass von den 16 Gliom-Patienten nur 11 Patienten (10 Patienten mit LGG) Dabrafenib + Trametinib in einer zulassungskonformen Dosierung erhielten. Insgesamt umfassen Part C und Part D der Studie somit 36 Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom im Alter von 1 Jahr oder älter, von denen 31 Patienten mit einer zulassungskonformen Dosierung von Dabrafenib + Trametinib behandelt wurden und damit der Fragestellung der Nutzenbewertung hinsichtlich Population und Intervention entsprechen. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns geht aus der Studie jedoch keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz hervor, die über die Information aus der pivotalen Zulassungsstudie CDRB436G2201 hinausgehen würde. Deshalb und aufgrund der kleinen Fallzahl im Vergleich zur Studie CDRB436G2201 wurde die Studie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Im Gegensatz zur Studie CDRB436G2201, die ausschließlich Patienten ohne nicht-chirurgische Vorbehandlung umfasst, wurden in die Studie CTMT212X2101 überwiegend Patienten mit systemischer Vorbehandlung eingeschlossen. Die Ergebnisse für die Gliom-Patienten aus Part C und D der Studie CTMT212X2101 wurden deshalb in Anhang 4-H ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-28: Übersicht über die Studienbasis

Studie Nummer	Beschreibung	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
CDRB436G2201, LGG-Kohorte	Randomisierter Teil der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie zur Evaluation des Behandlungseffekts von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin bei Kindern und Jugendlichen mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven LGG.	Ja	-
CDRB436G2201, HGG-Kohorte	Einarmiger Teil der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie zur Evaluation des Behandlungseffekts von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit einem BRAF-V600-	Nein	Die Studienpopulation weicht von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.

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

	Mutation-positiven rezidierten bzw. refraktären HGG.		
CDRB436G2101	Randomisierte, offene Cross-over-Studie zur Evaluation der relativen Bioverfügbarkeit der oralen Suspensionsformulierungen von Dabrafenib im Vergleich zu Dabrafenib-Kapseln bei gesunden erwachsenen Probanden.	Nein	Studienpopulation und Intervention weichen von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.
MEK115892	Randomisierte, offene Cross-over-Studie zur Evaluation der relativen Bioverfügbarkeit von Trametinib als Tablette im Vergleich zur oralen Suspensionsformulierung bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren.	Nein	Studienpopulation und Intervention weichen von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.
CTMT212X2102	Offene Phase-I-Studie zur Evaluation des Effekts von Trametinib auf die Pharmakokinetik oraler Kontrazeptiva (Norethindron und Ethinylestradiol) bei weiblichen Patienten mit soliden Tumoren.	Nein	Studienpopulation und Intervention weichen von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.
BRF113771	Offene Studie zur Evaluation des Effekts von Dabrafenib auf die Pharmakokinetik von Warfarin bzw. von Ketoconazol und Gemfibrozil auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib sowie zur Pharmakokinetik einer wiederholten Dosis von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-mutierten soliden Tumoren.	Nein	Studienpopulation und Intervention weichen von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.
CDRB436A2103	Offene Studie zur Evaluation des Effekts von potenten CYP3A4-Induktoren sowie Protonenpumpeninhibitoren auf die Pharmakokinetik von Dabrafenib bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren.	Nein	Studienpopulation und Intervention weichen von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.
CDRB436A2104	Offene Phase-I-Studie zur Evaluation des Effekts von Dabrafenib auf die Pharmakokinetik von OATP1B1/1B3- bzw. CYP3A4-Substraten bei erwachsenen Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren.	Nein	Studienpopulation und Intervention weichen von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.
MEK113709	Randomisierte, offene Cross-over-Studie zur Evaluation des Effekts von Lebensmitteln auf die Pharmakokinetik von Trametinib bei erwachsenen Patienten mit soliden Tumoren.	Nein	Studienpopulation und Intervention weichen von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.
CDRB436A2102	Einarmige, offene Phase-I/II-Studie zur Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik von Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit fortgeschrittenen	Nein	Die Intervention weicht von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.

	BRAF-V600-Mutation-positiven soliden Tumoren (LGG, HGG, LZH und andere).		
CTMT212X2101	<p>Offene Phase-I/II-Studie zur Evaluation von Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bzw. Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren in 4 Teilen:</p> <p><u>Part A:</u> Dosisfindung von Trametinib bei Patienten mit soliden Tumoren und vermuteter Aktivierung des MAPK-Signalwegs.</p> <p><u>Part B:</u> Evaluation von Sicherheit, Pharmakokinetik und klinischer Aktivität von Trametinib bei Patienten mit Neuroblastom, BRAF-Fusion-positivem LGG, NF1-assoziiertem plexiformem Neurofibrom bzw. BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren.</p> <p><u>Part C:</u> Dosisfindung für Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren (16 Patienten mit Gliom^a, von denen 11 Patienten eine zulassungskonforme Dosierung von Dabrafenib + Trametinib erhielten).</p> <p><u>Part D:</u> Evaluation von Sicherheit, Verträglichkeit und klinischer Aktivität von Dabrafenib + Trametinib bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positiven Tumoren (LGG [20 Patienten] bzw. LZH [10 Patienten]).</p>	Nein ^b	<p><u>Part A + B:</u> Die Intervention weicht von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.</p> <p><u>Part C + D:</u> Für einen Teil der eingeschlossenen Patienten weichen Intervention (Part C) bzw. Studienpopulation (Part C + D) von der Fragestellung der Nutzenbewertung ab.</p> <p>Darüber hinaus liefert die Studie aufgrund des fehlenden Vergleichsarmes keine für die Nutzenbewertung relevante Evidenz, die über die Informationen aus der Studie CDRB436G2201 hinausgeht, da mit dieser für die Zulassungspopulation in allen Endpunktkategorien Evidenz mit einer Kontrollgruppe verfügbar ist.</p>
<p>^a 14 Patienten mit LGG und 2 Patienten mit HGG</p> <p>^b Im Gegensatz zur zulassungsbegründenden Studie CDRB436G2201, die ausschließlich Patienten ohne nicht-chirurgische Vorbehandlung umfasste, wurden in Part C und D der Studie CTMT212X2101 überwiegend Patienten mit systemischer Vorbehandlung eingeschlossen. Die Ergebnisse wurden deshalb in Anhang 4-H ergänzend dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; HGG, high-grade glioma; LGG, low-grade glioma; LZH, Langerhans-Zell-Histiozytose; MAPK, Mitogen-activated protein kinase; NF1, Neurofibromatose Typ 1</p>			

Die Studie CDRB436G2201 wird im Folgenden als Studie G2201 bezeichnet.

4.4.2.4 Charakteristika der Studie G2201 (LGG-Kohorte)

4.4.2.4.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Das Design und die Interventionen der LGG-Kohorte der Studie G2201 sind in Tabelle 4-29 und Tabelle 4-30 charakterisiert [21-24]. Weitere Informationen wie z. B. detaillierte Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien, Amendments des Studienprotokolls und statistischer Methodik gemäß Items 2b bis 14 der CONSORT-Statements sind Tabelle 4-62 in Anhang 4-E zu entnehmen.

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Studie G2201 (LGG-Kohorte)

Charakteristikum	Beschreibung
Studiendesign	Randomisierter Teil der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie zur Evaluation des Behandlungseffekts von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin bei Kindern und Jugendlichen mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven niedriggradig malignen Gliom (LGG).
Population	Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven LGG und Progression nach chirurgischer Resektion oder nicht-resezierbarem Tumor und Notwendigkeit zur systemischen Therapie.
Interventionen und Zahl der Patienten	Randomisierung von 110 Patienten im Verhältnis 2:1 auf zwei Studienarme: <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsarm (N = 73): Dabrafenib + Trametinib - Vergleichsarm (N = 37): Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin
Zeitlicher Ablauf	<p><u>Screening</u> Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungsphase</u> <i>Dabrafenib + Trametinib</i> Behandlung bis zur Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien^a, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><i>Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin)</i> Behandlungsdauer circa 60 Wochen (10 Wochen Induktionstherapie mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 8 Zyklen à 6 Wochen); Behandlung für die geplante Dauer bzw. bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, der Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><u>Cross-over</u> Patienten der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RANO-Kriterien sowie der Bestätigung der Progression durch zentrales unabhängiges Review auf die Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib wechseln. Ein Cross-over war sowohl während der Behandlungsphase als auch während der Follow-up-Phase erlaubt, Tag 1 der Cross-over-Behandlung musste jedoch innerhalb von 90 Tagen nach der zentral bestätigten Progression stattfinden.</p>

	<p><u>Safety-Follow-up</u> Erhebung unerwünschter Ereignisse bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Post-Treatment-Follow-up</u> Tumorevaluationen und Erhebung patientenberichteter Zielgrößen auch nach Behandlungsende bis zur zentral bestätigten Progression.</p> <p><u>Survival-Follow-up</u> Erhebung von Daten zum Überleben bis mindestens 2 Jahre nach der ersten Behandlung des letzten Patienten.</p>
<p>Ort und Zeitraum der Durchführung</p>	<p><u>Ort</u> 58 Zentren in 20 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA)</p> <p><u>Zeitraum:</u> Einschluss des ersten Patienten in die LGG-Kohorte: 5. September 2018 Beendigung der Studie durch den letzten Patienten der LGG-Kohorte: 28. April 2023</p> <p><u>Datenschnitte:</u> 1. Datenschnitt (Primäranalyse)^b: 23. August 2021 2. Datenschnitt (auf Anforderung der FDA, ungeplant): 5. April 2022 3. Datenschnitt (finaler Datenschnitt)^c: 28. April 2023</p>
<p>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtansprechrates (ORR), erhoben durch zentrales unabhängiges Review <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ORR, erhoben durch den Prüfarzt - Dauer des Ansprechens - Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Ansprechen - Klinische Nutzenrate (CBR) - Gesamtüberleben - 2-Jahres-Überleben - Sicherheit und Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> • UE und SUE • Veränderung von Laborwerten • Veränderung von Vitalzeichen • Veränderung von Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm - Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib - Pharmakokinetik von Dabrafenib, seiner Metaboliten und Trametinib - Patientenberichtete Zielgrößen erhoben mittels der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2 (Pediatric Global Health 7+2) <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Weitere pharmakokinetische Parameter - Veränderung der sexuellen Entwicklung gemäß Tanner-Stadium

	<ul style="list-style-type: none"> - Veränderung der Skelettreife (erhoben anhand von Körpergröße und Veränderung der Epiphysenfugen von Tibia und Handgelenk) - Häufigkeit von epileptischen Anfällen (gemäß UE-Erhebung) - Biomarkeranalyse (anhand von Biopsie-Material und cfDNA)
<p>^a Auch nach der Progression konnten die Patienten die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten und eine Fortsetzung der Therapie in ihrem besten Interesse war, sie die Therapie tolerierten und eine durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten unterzeichnete Einwilligungserklärung zur Fortsetzung der Therapie über den Zeitpunkt der Progression hinaus vorlag.</p> <p>^b Durchführung gemäß Studienprotokoll, nachdem alle Patienten 32 Wochen behandelt worden waren oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.</p> <p>^c Durchführung gemäß Studienprotokoll, nachdem alle Patienten ein Follow-up von mindestens 2 Jahren nach der ersten Behandlung des letzten Patienten abgeschlossen hatten.</p> <p>Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CBR, clinical benefit rate; cfDNA, cell-free DNA; EKG, Elektrokardiogramm; LGG, low-grade glioma; ORR, overall response rate; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Interventionen der Studie CDRB436G2201 (LGG-Kohorte)

Intervention	Vergleichsintervention
<p>Dabrafenib (2x täglich) + Trametinib (1x täglich) zur oralen Einnahme</p> <p>Alters- und gewichtsadaptiert gemäß dem folgenden Schema:</p> <p><i>Dabrafenib (jeweils aufgeteilt auf zwei Dosen):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 12 Jahre: 5,25 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 16 kg auch als Kapsel) - ≥ 12 Jahre: 4,5 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 19 kg auch als Kapsel) <p><i>Trametinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 6 Jahre: 0,032 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 26 kg auch als Tablette) - ≥ 6 Jahre: 0,025 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 33 kg auch als Tablette) <p>Eine Tagesdosis von 300 mg für Dabrafenib bzw. 2 mg für Trametinib durfte nicht überschritten werden.</p>	<p>Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin als intravenöse Infusion;</p> <p>bestehend aus einer Induktionstherapie von 10 Wochen mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 8 Zyklen à 6 Wochen.</p> <p><i>Induktionstherapie</i></p> <p>Carboplatin (175 mg/m²), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in den Wochen 1-4 sowie 7-10.</p> <p>Vincristin (1,5 mg/m²; bei Kindern < 12 Jahre: 0,05 mg/kg), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Bolus-Infusion in den Wochen 1-10.</p> <p><i>Erhaltungstherapie</i></p> <p>8 Zyklen (jeweils bestehend aus 4 Wochen Chemotherapie, gefolgt von 2 Wochen Pause)</p> <p>Carboplatin (175 mg/m²), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in den Wochen 1-4 jedes Zyklus.</p> <p>Vincristin (1,5 mg/m²; bei Kindern < 12 Jahre: 0,05 mg/kg), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Bolus-Infusion in den Wochen 1-3 jedes Zyklus.</p> <p>Eine Höchstdosis von 2,0 mg Vincristin durfte nicht überschritten werden.</p>

Dosisanpassungen

Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen erlaubt. Im Dabrafenib + Trametinib-Arm war bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz die Fortsetzung der Behandlung mit der jeweils anderen Substanz weiterhin erlaubt.

BegleitbehandlungErlaubte Begleitbehandlung:

- Supportive Begleittherapien (z. B. Transfusionen, Antibiotika, Analgetika, Antiemetika und Antidiarrhoika) nach Bedarf
- Elektive chirurgische Tumorresektion oder Radiotherapie von Tumorerläsionen, jedoch nicht vor zentral bestätigter Tumorprogression bzw. einem Follow-up (einschließlich Behandlung) des betreffenden Patienten von mindestens 36 Monaten (je nachdem, was früher eintrat)

Nicht erlaubte Begleitbehandlung:

- Bestimmte Arzneimittel und verbotene Substanzen innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation und für die Dauer der Studie:
 - Andere Krebstherapien (außer chirurgische Tumorresektion und Radiotherapie mit den oben genannten Einschränkungen)
 - andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden
 - antiretrovirale Medikamente
 - pflanzliche Medikamente (z.B. Johanniskraut)
 - potente Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A und CYP2C8 nur unter speziellen Umständen, wenn die Studienmedikation unterbrochen wurde
 - bei Behandlung mit Vincristin: Phenytoin sowie potente Induktoren bzw. Inhibitoren von P-Glykoprotein

Abkürzungen: CYP3A, Cytochrom P450 3A; CYP2C8, Cytochrom P450 2C8; LGG, low-grade glioma

Studiendesign

Bei der LGG-Kohorte der Studie G2201 handelt es sich um den randomisierten Teil dieser offenen, multizentrischen Phase-II-Studie (Tabelle 4-29) [21-23, 26]. Untersucht wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven LGG. Die eingeschlossenen Patienten mussten eine Progression nach chirurgischer Resektion oder einen nicht-resezierbaren Tumor aufweisen, bei dem aufgrund des Risikos neurologischer Einschränkungen bei Progression die Notwendigkeit zur systemischen Therapie bestand. Patienten, die bereits eine systemische antineoplastische Arzneimitteltherapie oder Strahlentherapie von Gliomläsionen erhalten hatten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 110 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und so der Therapie mit Dabrafenib + Trametinib bzw. der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin zugewiesen (Abbildung 4-3).

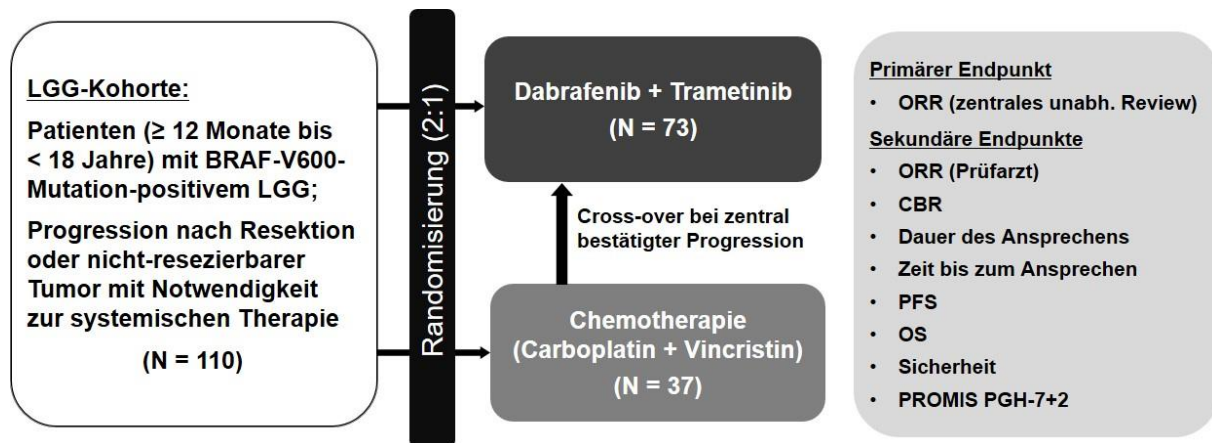


Abbildung 4-3: Design der Phase-II-Studie G2201 (LGG-Kohorte)

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CBR, clinical benefit rate; LGG, low-grade glioma; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

Charakterisierung der Studieninterventionen

Im Interventionsarm erhielten die Patienten Dabrafenib (zweimal täglich) sowie Trametinib (einmal täglich) zur oralen Einnahme, jeweils in einer alters- und gewichtsadaptierten Dosierung (Tabelle 4-30). Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt. Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war dabei eine Fortsetzung der Behandlung mit dem jeweils anderen Medikament weiterhin möglich. Die Behandlung erfolgte bis zur Tumorprogression gemäß den RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)-Kriterien, inakzeptabler Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor. Auch nach Progression konnten die Patienten die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten.

Im Vergleichsarm wurde eine intravenös verabreichte Kombinationschemotherapie aus Carboplatin und Vincristin eingesetzt (Tabelle 4-30). Dabei wurde zunächst eine Induktionstherapie, bestehend aus einer 10-wöchigen Chemotherapie mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, verabreicht. Daran schloss sich eine Erhaltungstherapie von 8 Zyklen an, wobei jeder Zyklus aus einer 4-wöchigen Chemotherapie sowie einer anschließenden 2-wöchigen Therapiepause bestand. Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt. Die Behandlung sollte bei Verträglichkeit für die geplante Dauer von insgesamt 60 Wochen erfolgen bzw. bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, Tod des Patienten, Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, Lost-to-Follow-up oder Beendigung der Studie durch den Sponsor. Bei Nachweis einer Progression gemäß RANO-Kriterien sowie der Bestätigung der Progression durch zentrales unabhängiges Review bestand für Patienten im

Vergleichsarm die Option, auf die Behandlung des Interventionsarms mit Dabrafenib + Trametinib zu wechseln (Cross-over). Ein Cross-over war sowohl während der Behandlungsphase als auch während der Follow-up-Phase erlaubt, Tag 1 der Cross-over-Behandlung musste jedoch innerhalb von 90 Tagen nach der zentral bestätigten Progression stattfinden.

Endpunkte und Endpunkterhebung

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR), beurteilt durch zentrales unabhängiges Review. Diese war definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten die Gesamtansprechrates gemäß Erhebung durch den Prüfarzt, die klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR), die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Sicherheit. Als sekundärer Endpunkt wurden außerdem patientenberichtete Zielgrößen mit Hilfe der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS Pediatric Global Health 7+2 (PGH-7+2) erhoben.

Tumorevaluationen mittels Magnetresonanztomographie (MRT)¹⁹ erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite durchgeführt. Patientenberichtete Zielgrößen wurden an Tag 1, zu Woche 5 und Woche 8, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung erhoben. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Nach Ende von Behandlungsphase und Post-Treatment-Follow-up wurden außerdem Daten zum Überleben für alle Patienten bis zum Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben.

Datenschnitte

Der Datenschnitt für die Primäranalyse wurde am 23. August 2021 gemäß Planung im Studienprotokoll durchgeführt, nachdem alle Patienten 32 Wochen behandelt worden waren bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Ein 2. Datenschnitt erfolgte am 5. April 2022 auf Anforderung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA). Der finale 3. Datenschnitt erfolgte am 28. April 2023, nachdem alle Patienten ein Follow-up von mindestens 2 Jahren nach der ersten Behandlung des letzten Patienten abgeschlossen hatten.

¹⁹ Gemäß Protokoll konnten Tumorevaluationen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT zu Baseline auch mittels Computertomographie (CT) durchgeführt werden [21]. Tatsächlich kamen in der LGG-Kohorte zur Tumorevaluation jedoch ausschließlich MRT-Untersuchungen zum Einsatz [27].

Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen beruhen auf den Daten des 3. Datenschnitts, da diese aufgrund der längeren Nachbeobachtung am aussagekräftigsten sind.

Patientenfluss

Insgesamt wurden 110 Patienten zwischen September 2018 und Dezember 2020 im Verhältnis 2:1 randomisiert: 73 Patienten wurden dem Dabrafenib + Trametinib-Arm zugeteilt und 37 Patienten dem Chemotherapie-Arm („Full Analysis Set [FAS]-Population“; im Folgenden ITT-Population genannt). Bis auf 4 Patienten erhielten alle Patienten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation: 73 Patienten erhielten Dabrafenib + Trametinib und 33 Patienten erhielten Chemotherapie (Sicherheitspopulation [„Safety Set“]).

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 28. April 2023 hatten 23,3 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm bzw. 51,4 % der Patienten im Chemotherapie-Arm die Behandlung mit der Studienmedikation abgebrochen (Tabelle 4-31). Ursache für die Beendigung der Therapie im Chemotherapie-Arm war bei 27,0 % der Patienten eine Krankheitsprogression, während dies nur bei 5,5 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm der Fall war. Auch der Anteil der Patienten, der die Studienbehandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen hatten, war im Chemotherapie-Arm höher als im Dabrafenib + Trametinib-Arm (21,6 % vs. 4,1 %). Im Dabrafenib + Trametinib-Arm standen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch 76,7 % der Patienten unter Behandlung mit der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation²⁰. Im Chemotherapie-Arm hatten 37,8 % der Patienten die Behandlung wie vorgesehen nach einer Behandlungsdauer von circa 60 Wochen beendet. Insgesamt 12 der 37 Patienten (32,4 %) im Chemotherapie-Arm waren zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts auf die Behandlung des Interventionsarms mit Dabrafenib + Trametinib gewechselt (Tabelle 4-31). Der Patientenfluss für die drei Datenschnitte ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-15, Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17).

Tabelle 4-31: Angaben zur Patientendisposition

Studie	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)		
Stand der Behandlung, n (%)		
behandelt	73 (100)	33 (89,2)
nicht behandelt	0 (0)	4 (10,8)
aufgrund von Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten	0 (0)	3 (8,1)
aufgrund von Entscheidung des Arztes	0 (0)	1 (2,7)
Behandlung abgeschlossen	56 (76,7) ^a	14 (37,8) ^b
Behandlung abgebrochen	17 (23,3)	19 (51,4)

²⁰ In Tabelle 4-31 wurde für Patienten, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts noch unter Behandlung mit der Studienmedikation standen, die Behandlung im Rahmen der Studie als abgeschlossen gewertet.

Studie	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
Grund für Beendigung der Behandlung, n (%)		
Krankheitsprogression	4 (5,5)	10 (27,0)
unerwünschtes Ereignis	3 (4,1)	8 (21,6)
Entscheidung des Arztes	5 (6,8)	0 (0)
weitere antineoplastische Therapie	1 (1,4)	0 (0)
Protokollverletzung	0 (0)	1 (2,7)
Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten	4 (5,5)	0 (0)
Cross-over, n (%)		12 (32,4)
<p>^a Die Dauer der Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib war nicht vorgegeben und erfolgte bis zur Tumorprogression gemäß den RANO-Kriterien, inakzeptabler Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up, der Beendigung der Studie durch den Sponsor bzw. bis zu dem Zeitpunkt, zu dem der Patient nicht mehr von der Behandlung profitierte. Für Patienten, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts noch unter Behandlung mit der Studienmedikation standen, wurde die Behandlung im Rahmen der Studie als abgeschlossen gewertet.</p> <p>^b Die Behandlung mit der Chemotherapie war nach rund 60 Wochen (10 Wochen Induktionstherapie mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 8 Zyklen à 6 Wochen) wie vorgesehen beendet.</p> <p>Abkürzungen: ITT, Intention to treat; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology</p>		

Studienpopulation

Die Basischarakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen waren ausgeglichen (Tabelle 4-32). Das mittlere Alter der Patienten lag bei 9,3 Jahren im Dabrafenib + Trametinib-Arm und bei 8,8 Jahren im Chemotherapie-Arm, wobei jeweils rund ein Drittel der Patienten einer der drei Alterskategorien (< 6 Jahre; 6 bis < 12 Jahre; ≥ 12 Jahre) zuzuordnen waren. Der Anteil der weiblichen Patienten war mit 60,3 % bzw. 59,5 % in beiden Studienarmen etwas höher als der der männlichen Patienten. Ein Karnofsky/Lansky Performance Status von ≥ 90 % lag bei 87,7 % bzw. 87,9 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib- bzw. Chemotherapie-Arm vor. Der überwiegende Teil der Patienten (72,7 %) war weiß. Mit 30,9 % bzw. 27,3 % waren pilozytische Astrozytome und Gangliogliome die häufigsten Tumorentitäten. Der Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Grad I-Tumor vorlag, war im Dabrafenib + Trametinib-Arm geringfügig höher als im Vergleichsarm (82,2 % vs. 75,7 %). Zugleich war bei Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm etwas häufiger das Vorliegen von Metastasen dokumentiert worden (9,6 % vs. 5,4 %). Bis auf 2 Patienten wiesen alle Patienten eine BRAF-V600E-Mutation auf. Bei der Mehrzahl der Patienten (82,7 %) war bereits eine chirurgische Tumorresektion durchgeführt worden. Eine Strahlentherapie oder antineoplastische Arzneimitteltherapie hatte bislang noch keiner der Patienten erhalten.

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie G2201 (LGG-Kohorte)

Studie Charakteristikum	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
G2201 (ITT-Population)		
Demographie		
Alter (in Jahren)		
Mittelwert (SD)	9,3 (4,97)	8,8 (5,01)
Median	10,0	8,0
Spannweite	1 – 17	1 – 17
Alter nach Kategorie, n (%)		
< 6 Jahre	20 (27,4)	14 (37,8)
6 bis < 12 Jahre	25 (34,2)	11 (29,7)
≥ 12 Jahre	28 (38,4)	12 (32,4)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	44 (60,3)	22 (59,5)
männlich	29 (39,7)	15 (40,5)
Abstammung, n (%)		
weiß	55 (75,3)	25 (67,6)
asiatisch	5 (6,8)	3 (8,1)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (2,7)	3 (8,1)
nicht erfasst	2 (2,7)	1 (2,7)
unbekannt	6 (8,2)	4 (10,8)
andere	3 (4,1)	1 (2,7)
Gewicht (in kg)		
N ^a	73	33
Mittelwert (SD)	43,02 (26,364)	43,81 (26,527)
Median	36,50	38,20
Spannweite	7,8 – 115,0	9,0 – 110,3
Body Mass Index (in kg/m²)		
N ^a	73	33
Mittelwert (SD)	21,73 (10,594)	21,43 (6,128)
Median	19,39	20,13
Spannweite	13,1 – 97,7	15,5 – 40,9
Lansky/Karnofsky Performance Status^b, n (%)		
N ^a	73	33
100	44 (60,3)	17 (51,5)
90	20 (27,4)	12 (36,4)
80	7 (9,6)	2 (6,1)
70	2 (2,7)	2 (6,1)
< 70	0 (0)	0 (0)

Studie Charakteristikum	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
Krankheitsverlauf		
Histologische Entität bei initialer Diagnose, n (%)		
Astrozytom	1 (1,4)	1 (2,7)
Desmoplastisches Astrozytom, NOS	0 (0)	1 (2,7)
Desmoplastisches infantiles Astrozytom	2 (2,7)	1 (2,7)
Diffuses Astrozytom	1 (1,4)	1 (2,7)
Diffuses Gliom, NOS	2 (2,7)	0 (0)
Gangliogliom	21 (28,8)	9 (24,3)
Glioneuronaler Tumor, NOS	2 (2,7)	1 (2,7)
Desmoplastisches infantiles Gangliogliom	1 (1,4)	0 (0)
LGG, NOS	14 (19,2)	6 (16,2)
Pilozytisches Astrozytom	22 (30,1)	12 (32,4)
Pleomorphes Xanthoastrozytom	6 (8,2)	5 (13,5)
fehlend	1 (1,4)	0 (0)
Histologischer Grad bei initialer Diagnose, n (%)		
Grad I	60 (82,2)	28 (75,7)
Grad II	12 (16,4)	8 (21,6)
Grad III	0 (0)	0 (0)
Grad IV	0 (0)	0 (0)
fehlend ^c	1 (1,4)	1 (2,7)
Zeit zwischen initialer Diagnose des Primärtumors und Studieneintritt (in Monaten)		
N ^a	73	33
Mittelwert (SD)	15,4 (31,69)	6,5 (11,57)
Median	4,6	2,4
Spannweite	0,9 – 199,9	0,7 – 62,2
BRAF-Mutationsstatus^d, n (%)		
V600E	72 (98,6)	35 (94,6)
nicht mutiert	0 (0)	1 (2,7)
andere	1 (1,4) ^e	0 (0)
fehlend	0 (0)	1 (2,7)
Indikation für Therapie, n (%)		
Erbblindung auf einem Auge, geringes Sehvermögen auf dem anderen Auge	2 (2,7)	2 (5,4)
klinische Progression	21 (28,8)	7 (18,9)
Verschlechterung der Sehkraft	19 (26,0)	11 (29,7)
Dienzephalales Syndrom	1 (1,4)	0 (0)
neurologische Symptome	31 (42,5)	19 (51,4)
Nystagmus	9 (12,3)	5 (13,5)
Tumordruck	17 (23,3)	10 (27,0)
radiologische Progression	44 (60,3)	15 (40,5)
Sehstörungen	22 (30,1)	19 (51,4)

Studie Charakteristikum	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
fehlend	1 (1,4)	0 (0)
Metastasen, n (%)		
ja	7 (9,6)	2 (5,4)
nein	66 (90,4)	35 (94,6)
Vorherige antineoplastische Therapie		
Operation, n (%)		
ja	62 (84,9)	29 (78,4)
nein	11 (15,1)	5 (13,5)
fehlend	0 (0)	3 (8,1)
Strahlentherapie, n (%)		
ja	0 (0)	0 (0)
nein	73 (100)	34 (91,9)
fehlend	0 (0)	3 (8,1)
Arzneimitteltherapie, n (%)		
ja	1 (1,4) ^f	0 (0)
nein	72 (98,6)	34 (91,9)
fehlend	0 (0)	3 (8,1)
<p>^a Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten (Angabe nur für Merkmale, bei denen die Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten von der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe abweicht)</p> <p>^b Lansky Performance Status bei einem Alter von < 16 Jahren, Karnofsky Performance Status bei einem Alter von ≥ 16 Jahren</p> <p>^c Bei beiden Patienten lag die Diagnose eines LGG vor, allerdings fehlte im CRF die Angabe zum genauen histologischen Grad (Grad I oder Grad II).</p> <p>^d Ergebnisse der lokalen Mutationsanalyse; Bei fehlender Verfügbarkeit der lokalen Mutationsanalyse wurde auf die Ergebnisse der zentralen Mutationsanalyse zurückgegriffen.</p> <p>^e Bei dem Patienten lag gemäß der zentralen Mutationsanalyse eine BRAF-V600E-Mutation vor.</p> <p>^f Der Patient erhielt Dexamethason zur Symptomkontrolle, was fälschlicherweise vom Prüfarzt als antineoplastische Therapie dokumentiert wurde.</p> <p>Abkürzungen: CRF, Case Report Form; ITT, Intention to treat; LGG, low-grade glioma; NOS, not otherwise specified (nicht näher spezifiziert); SD, Standardabweichung</p>		

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm wurden deutlich länger mit der Studienmedikation behandelt als Patienten im Vergleichsarm. Die mediane Behandlungsdauer betrug 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen unter Dabrafenib bzw. Trametinib, aber nur 54,0 Wochen bzw. 48,0 Wochen unter Carboplatin bzw. Vincristin (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-33: Angaben zur Behandlungsdauer

Studie	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie	
	Dabrafenib N = 73	Trametinib N = 73	Carboplatin N = 33	Vincristin N = 33
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; Sicherheitspopulation)				
Behandlungsdauer^a (in Wochen)				
Mittelwert (SD)	137,7 (49,86)	136,1 (50,88)	42,1 (23,85)	40,9 (23,37)
Median	140,0	135,1	54,0	48,0
Spannweite	2,7 – 218,6	2,7 – 218,6	12,0 – 70,3	12,0 – 70,1
^a bezogen auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben Abkürzungen: SD, Standardabweichung				

Endpunktspezifische Angaben zur Beobachtungsdauer in den beiden Studienarmen finden sich in der nachfolgenden Tabelle 4-34.

Tabelle 4-34: Angaben zur Beobachtungsdauer

Studie Dauer Studienphase Endpunkt ^a	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)		
Beobachtungsdauer (in Monaten)		
Gesamtüberleben^b		
Mittelwert (SD)	36,2 (8,84)	30,0 (15,09)
Median (Spannweite)	36,7 (4 – 54)	31,4 (0 – 52)
Tumoransprechen/PFS^c		
Mittelwert (SD)	19,5 (13,66)	7,2 (9,59)
Median (Spannweite)	20,1 (0 – 49)	3,4 (0 – 32)
Verträglichkeit^{d,e}		
Mittelwert (SD)	32,6 (11,44)	9,8 (5,59)
Median (Spannweite)	33,2 (2 - 51)	12,5 (2 - 16)
^a Dargestellt sind ausschließlich für die Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte (vgl. Tabelle 4-38). ^b Beobachtungsdauer = (Datum des letzten Kontakts – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375 ^c Beobachtungsdauer = (Datum der letzten adäquaten Tumorevaluation – Datum der Randomisierung + 1) / 30,4375 ^d Beobachtungsdauer = (Minimum aus [Datum der letzten Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation + 30 Tage, Datum des Todes, Datum des Datenschnitts]) – Datum der ersten Gabe der Studienmedikation + 1) / 30,4375 ^e bezogen auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (73 Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm bzw. 33 Patienten im Chemotherapie-Arm) Abkürzungen: ITT, Intention to treat; PFS, progression-free survival; SD, Standardabweichung		

Begleitmedikation

Alle Patienten in der G2201-Studie erhielten mindestens eine medikamentöse Begleittherapie (Tabelle 4-35). Die am häufigsten verabreichten Substanzen waren Paracetamol, Ondansetron, Bactrim, Ibuprofen und Dexamethason [23]. Medikamente der folgenden ATC-Klassen kamen dabei trotz der längeren Behandlungsdauer im Dabrafenib + Trametinib-Arm seltener zum Einsatz als im Chemotherapie-Arm: Antibiotika zur systemischen Anwendung (61,6 % vs. 87,9 %), Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit (24,7 % vs. 97,0 %), Antiepileptika (17,8 % vs. 36,4 %), Antipruriginosa (11,0 % vs. 36,4 %), Blutersatzmittel und Perfusionslösungen (16,4 % vs. 36,4 %), Mittel gegen Obstipation (20,5 % vs. 45,5 %), Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen (13,7 % vs. 33,3 %), Psycholeptika (20,5 % vs. 24,2 %) und Stomatologika (68,5 % vs. 75,8 %) [28]. Auch der Anteil der Patienten, die im Studienverlauf systemische Kortikosteroide erhalten hatten, war mit 37,0 % im Dabrafenib + Trametinib-Arm geringer als im Chemotherapie-Arm (51,5 %) [23].

Tabelle 4-35: Angaben zur Begleitmedikation (bei ≥ 20 % der Patienten in mindestens einem Studienarm)

Studie	Dabrafenib + Trametinib	Chemotherapie
ATC-Klasse ^a	N = 73	N = 33
Preferred Term	n (%)	n (%)
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; Sicherheitspopulation)		
Jegliche Begleitmedikation	73 (100)	33 (100)
Analgetika	62 (84,9)	24 (72,7)
Paracetamol	58 (79,5)	22 (66,7)
Aknemittel	15 (20,5)	3 (9,1)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	45 (61,6)	29 (87,9)
Bactrim	5 (6,8)	19 (57,6)
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung	23 (31,5)	3 (9,1)
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	28 (38,4)	9 (27,3)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	18 (24,7)	32 (97,0)
Ondansetron	16 (21,9)	28 (84,8)
Antiepileptika	13 (17,8)	12 (36,4)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	20 (27,4)	9 (27,3)
Antipruriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	8 (11,0)	12 (36,4)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	12 (16,4)	12 (36,4)
Herztherapie	27 (37,0)	9 (27,3)
Ibuprofen	27 (37,0)	7 (21,2)
Kortikosteroide, dermatologische Zubereitungen	19 (26,0)	7 (21,2)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	21 (28,8)	7 (21,2)

Studie ATC-Klasse ^a Preferred Term	Dabrafenib + Trametinib N = 73 n (%)	Chemotherapie N = 33 n (%)
Mittel gegen Obstipation	15 (20,5)	15 (45,5)
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	10 (13,7)	11 (33,3)
Emollientia und Hautschutzmittel	20 (27,4)	1 (3,0)
Psycholeptika	15 (20,5)	8 (24,2)
Stomatologika	50 (68,5)	25 (75,8)
Dexamethason	15 (20,5)	8 (24,2)
Impfstoffe	24 (32,9)	3 (9,1)
Andere virale Impfstoffe	17 (23,3)	0 (0)
Jegliches systemisches Kortikosteroid^b	27 (37,0)	17 (51,5)
Als Begleitmedikation galten alle Medikamente, die seit Beginn der Studienbehandlung (bis maximal 30 Tage nach Behandlungsende) angewandt wurden, einschließlich denjenigen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und darüber hinaus fortgesetzt wurden.		
^a ATC Level 2		
^b gemäß einer durch das klinische Team erstellten präspezifizierten Liste		
Abkürzungen: ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch		

Folgetherapien

In Tabelle 4-36 sind die antineoplastischen Folgetherapien in der Studie G2201 dargestellt. Insgesamt erhielten 7 Patienten antineoplastische Folgetherapien (2 Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 5 Patienten im Chemotherapie-Arm), wobei 2 Patienten im Chemotherapie-Arm Dabrafenib + Trametinib als Folgetherapie erhielten. Zu beachten ist, dass zusätzlich 12 der 37 Patienten (32,4 %) im Chemotherapie-Arm nach Krankheitsprogression Dabrafenib + Trametinib im Rahmen des gemäß Protokoll erlaubten Therapiewechsels (Cross-overs) erhielten (siehe Tabelle 4-31).

Tabelle 4-36: Angaben zu antineoplastische Folgetherapien

Studie Wirkstoff	Dabrafenib + Trametinib N = 73 n (%)	Chemotherapie N = 37 n (%)
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)		
Jegliche Folgetherapie ^a	2 (2,7)	5 (13,5)
Bevacizumab	1 (1,4)	1 (2,7)
Irinotecan	1 (1,4)	0 (0)
Vinblastin bzw. Vinblastinsulfat	0 (0)	3 (8,1)
Dabrafenib + Trametinib	1 (1,4)	2 (5,4) ^b
^a Die Patienten können mehr als eine Folgetherapie erhalten haben.		

Studie Wirkstoff	Dabrafenib + Trametinib N = 73 n (%)	Chemotherapie N = 37 n (%)
^b Zusätzlich erhielten 12 der 37 Patienten (32,4 %) im Chemotherapie-Arm nach Krankheitsprogression Dabrafenib + Trametinib im Rahmen des gemäß Protokoll erlaubten Therapiewechsels (Cross-over). Abkürzungen: ITT, Intention to treat		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie G2201 handelt es sich um eine internationale Multicenterstudie. Insgesamt stammten jedoch 88,2 % der Patienten aus Ländern, deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind (Europa, USA, Kanada, Australien). Außerdem waren 72,7 % der eingeschlossenen Patienten Weiße²¹. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

4.4.2.4.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Angaben zum Verzerrungspotenzial der Studie G2201 auf Studienebene finden sich in der nachfolgenden Tabelle 4-37.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G2201	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte gab. Aufgrund der charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Wirkstoffe, die keine zuverlässige Verblindung von Patienten und Behandlern erlaubt hätten, sowie der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata wurde ein

²¹ Zu beachten ist, dass bei 12,7 % der Patienten die Abstammung unbekannt war oder keine Angaben zur Abstammung vorlagen.

offenes Studiendesign gewählt [29]. Allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen [30, 31]. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie G2201 daher als „niedrig“ eingestuft.

4.4.2.5 Berücksichtigte Endpunkte

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sollen zum Nachweis des Zusatznutzens bzw. der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die dazu geeignet sind, Aussagen zum patientenrelevanten therapeutischen Effekt einer Intervention, insbesondere hinsichtlich der „Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ zu treffen [32]. Als patientenrelevant werden dabei Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen [33].

Eine Übersicht über die für die Nutzenbewertung herangezogenen sowie ergänzend dargestellten Endpunkte aus der für die Bewertung als relevant identifizierten Studie G2201 ist in der nachfolgenden Tabelle 4-38 zusammengestellt.

Tabelle 4-38: Matrix der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte

Endpunktkategorie Endpunkt	G2201
Mortalität	
Gesamtüberleben	●
Morbidität	
Tumoransprechen^a	
Gesamtansprechrage (ORR)	●
Klinische Nutzenrate (CBR)	●
Zeit bis zum Ansprechen	●
Dauer des Ansprechens	○
Progressionsfreies Überleben^a	●
Krankheitssymptomatik	
Beeinträchtigung durch Schmerz (Pain Interference Item des PROMIS PGH-7+2 ^b)	○
Fatigue (Fatigue Item des PROMIS PGH-7+2 ^b)	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PROMIS PGH-7+2^b	
Global Health Score	○

Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)	
Gesamtraten von UE	
UE	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	●
SUE	●
Abbrüche wegen UE	●
Spezifische UE^c	
UE nach SOC und PT ^d	○
UE von besonderem Interesse (AESI) ^e	○
<p>●: Für die Nutzenbewertung herangezogen; ○: Ergänzend dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.4.2.5.1.).</p> <p>^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG).</p> <p>^b Eltern-/Betreuerversion</p> <p>^c Die folgenden spezifischen UE wurden aus Auswertungen zu UE nach SOC und PT sowie AESI für die Nutzenbewertung ausgewählt (schwere UE jeweils operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), Diarrhö (PT, schwere UE), Obstipation (PT, UE), Übelkeit (PT, UE), Erbrechen (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE), Alopezie (PT, UE), Fieber (PT, UE), Fieber (PT, SUE), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE), Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE), Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE), Periphere motorische Neuropathie (PT, UE), Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE), Schmerzen im Kiefer (PT, UE), Angst (PT, UE), Rhinorrhö (PT, UE) und Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE). Eine detaillierte Beschreibung der Vorgehensweise bei der Auswahl findet sich in Abschnitt 4.4.2.5.1.</p> <p>^d Dargestellt wurden Auswertungen nach SOC und PT für UE jeglichen Schweregrads, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, sowie für schwere UE und SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.</p> <p>^e Dargestellt wurden Auswertungen zu allen a priori definierten AESI (jeweils für UE jeglichen Schweregrads, schwere UE sowie SUE).</p> <p>Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; CBR, clinical benefit rate; CMQ, Customized MedDRA Query; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; LGG, low-grade glioma; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; ORR, overall response rate; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird im nachfolgenden Abschnitt 4.4.2.5.1 näher eingegangen. Details zur Operationalisierung finden sich zusammen mit der Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.4.2.6 sowie in Tabelle 4-62 in Anhang 4-E.

4.4.2.5.1 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Patientenrelevanz und Validität der oben genannten Endpunkte begründen sich wie im Folgenden dargestellt:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (overall survival, OS) war in der Studie G2201 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache [21]. Die Senkung des Mortalitätsrisikos ist aus Patientensicht zweifelsohne von herausragender Bedeutung. Auch in der AM-NutzenV sowie dem Methodenpapier des IQWiG wird die hohe Patientenrelevanz des Endpunktes herausgestellt [32, 33]. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige Definition des gemessenen Ereignisses und die Unabhängigkeit von subjektiven Einflussfaktoren gegeben.

Allerdings ist die Interpretation des Gesamtüberlebens schwierig, wenn Therapiealternativen im Anschluss an die Studienmedikation fehlen und deshalb – wie im vorliegenden Fall – aus ethischen Gründen im Studienprotokoll die Möglichkeit zu einem Therapiewechsel von der Vergleichsgruppe in die Verumgruppe (Cross-over) festgelegt wurde [34, 35]. In die statistische Auswertung gehen dann bei der im Allgemeinen geforderten Auswertung nach dem Intention-to-treat-Prinzip im Vergleichsarm auch die Effekte der medizinischen Intervention nach dem Wechsel der Therapie ein. Die Vergleichsgruppe zeigt somit höhere Effekte – eben die Effekte, die durch den Therapiewechsel zusätzlich erzielt wurden – als ohne Cross-over sichtbar wären [35]. Aus diesem Grund kann es zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten der neuen Intervention kommen und infolgedessen ein vorhandener Überlebensvorteil möglicherweise nicht mehr nachgewiesen werden [34, 36, 37]. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass Kinder und Jugendliche mit LGG trotz der Schwere der Erkrankung häufig eine vergleichsweise lange Überlebensdauer haben [10]. Für die Erhebung des Gesamtüberlebens muss somit ein sehr langer Beobachtungszeitraum angesetzt werden.

Zusammenfassend ist die Bestimmung des Gesamtüberlebens somit zwar patientenrelevant, im vorliegenden Indikationsgebiet aufgrund der genannten Limitationen jedoch nur bedingt für die Beurteilung des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib geeignet.

Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben

Als Parameter der Tumorkontrolle wurden in der Studie G2201 das Tumoransprechen (mit den Operationalisierungen „Gesamtansprechrates“, „klinische Nutzenrate“, „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“) sowie das progressionsfreie Überleben erhoben.

Tumoransprechen

Die Operationalisierungen des Tumoransprechens waren wie folgt definiert [21]:

- Gesamtansprechrates (ORR): Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen;
- Klinische Nutzenrate (CBR): Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen;
- Zeit bis zum Ansprechen: Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR);

- Dauer des Ansprechens: Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache [21].

Die Beurteilung von Tumoransprechen und PFS erfolgte anhand der standardisierten und etablierten Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG) [38]. Im Gegensatz zu den bei anderen soliden Tumoren verwendeten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien basieren diese nicht nur auf bildgebenden Verfahren, sondern berücksichtigen zusätzlich den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, die bei Patienten mit Hirntumoren zur Behandlung des vasogenen Begleitödems eingesetzt werden. Bei der radiografischen Bewertung wird außerdem den spezifischen Charakteristika von niedriggradig malignen Gliomen Rechnung getragen [38, 39]. Die Beurteilung erfolgte jeweils durch die lokalen Prüfarzte sowie verblindet durch zentrales unabhängiges Review.

Aufgrund der sensiblen Lage von pLGG im ZNS sind Tumorkontrolle bzw. -progress für die vorliegende Patientenpopulation von besonderer klinischer Relevanz. Da der knöcherne Schädel und der Rückenmarkskanal nur wenig zusätzlichen Raum für einen wachsenden Tumor bieten, kann selbst ein sehr kleiner Tumor im ZNS zu irreversiblen Schädigungen des Hirngewebes führen bzw., wenn lebenswichtige Hirnfunktionen betroffen sind, sogar unmittelbar lebensbedrohlich werden [9]. Durch die lokale Raumforderung und damit verbundene Ödeme führt das Tumorwachstum zu einem breiten Spektrum an psychischen, kognitiven und neurologischen Symptomen wie Ausfallerscheinungen, epileptischen Anfällen, Verwirrtheit, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen [9]. Zugleich wird bei Tumorprogression bzw. fehlender Tumorkontrolle der Einsatz potenziell belastender Folgetherapien notwendig, die ihrerseits in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können. So ist die Radiotherapie, die bei Versagen der Chemotherapie-Behandlung indiziert ist, mit einem hohen Risiko für neurokognitive und -endokrine Folgeschäden belastet, in Folge derer es z.B. zu Einschränkungen der Konzentrations-, Merk- und Lernfähigkeit, Intelligenzminderung, Stimmungsschwankungen, Verhaltensänderungen, Sehstörungen, Hörminderung sowie Stoffwechsel- und Wachstumsstörungen kommen kann. Die Bestrahlung kann zudem zu vaskulären Schäden mit schwerwiegenden Komplikationen wie Schlaganfall und Hirnblutung sowie zum Auftreten von Sekundärmalignomen führen [7] und ist mit einem erhöhten Langzeitsterblichkeitsrisiko assoziiert [10, 11]. Neben dem Funktionserhalt bzw. der Verbesserung eingeschränkter ZNS-Funktionen durch die lokale Tumorkontrolle ist deshalb die Verzögerung bzw. Vermeidung der Radiotherapie ein zentrales Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet [7].

Mögliche Schäden durch Tumor und Therapie sind dabei immer vor dem Hintergrund der besonderen Patientenpopulation im Indikationsgebiet zu sehen. So ist die Überlebensprognose

von Kindern und Jugendlichen mit LGG trotz der Schwere der Erkrankung vergleichsweise gut. Nach 10 Jahren sind über 80 % der Patienten mit einem BRAF-V600E-Mutation-positiven pLGG noch am Leben [13]. Bei allen therapeutischen Überlegungen steht deshalb stets der Funktionserhalt des ZNS sowie die andauernde Teilhabe der Kinder am alltäglichen Leben im Mittelpunkt, d.h. insbesondere irreversible Folgeschäden sind, wenn immer möglich, zu vermeiden [7]. Zugleich ist die neurokognitive Toxizität einer möglicherweise notwendigen Strahlentherapie gerade bei Kindern und Jugendlichen aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Gewebeentwicklung besonders hoch, weshalb der Verzögerung bzw. Vermeidung einer Bestrahlung bei diesen Patienten eine besondere Bedeutung zukommt [9].

Durch eine effiziente Reduktion bzw. Stabilisierung der Tumormasse kann die Notwendigkeit zur Radiotherapie verzögert und die ZNS-Funktion erhalten bzw. sogar verbessert werden. In der betrachteten Patientenpopulation ist eine Verbesserung des Tumorsprechens sowie eine Verzögerung der Tumorprogression deshalb in höchstem Maße patientenrelevant. Tatsächlich hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Alectinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) die Zeit bis zum ZNS-Progress, definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS, als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt eingestuft und dies unter anderem mit den limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation, Radiochirurgie bzw. Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, „welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen“ [40].

Die Erhebung von Tumorsprechen und PFS erfolgte standardisiert basierend auf den klar definierten RANO-LGG-Kriterien. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben.

Hinsichtlich der für das Tumorsprechen betrachteten Operationalisierungen wurden für die Nutzenbewertung die Gesamtansprechrates, die klinische Nutzenrate sowie die Zeit bis zum Ansprechen herangezogen. Während die Gesamtansprechrates die Verringerung der Tumormasse abbildet, erfasst die klinische Nutzenrate zusätzlich die Stabilisierung der Tumorgröße, die ein gleichwertiges Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt [7]. Mit der Zeit bis zum Ansprechen wird außerdem eine zeitadjustierte Auswertung zum Ansprechen vorgelegt, die den unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen für den Endpunkt Rechnung trägt. Die Dauer des Ansprechens wurde lediglich ergänzend dargestellt, da in diese Operationalisierung ausschließlich Patienten eingehen, die eine bestätigte CR oder PR erreichten, und die Zahl der in die Analyse eingehenden Patienten deshalb insbesondere im Vergleichsarm aufgrund der geringen Zahl der Responder nur gering ist. Sowohl bei Tumorsprechen als auch bei PFS wurde dabei die verblindete Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review als primär für die Nutzenbewertung relevant betrachtet. Die Beurteilung gemäß Prüfarzt wurde für alle betrachteten Operationalisierungen ergänzend dargestellt.

Krankheitssymptomatik – Beeinträchtigung durch Schmerz, Fatigue (PROMIS PGH-7+2; ergänzend dargestellt)

Symptome wie Schmerzen und Fatigue stellen für die Patienten eine bedeutende Krankheitslast dar. Die Erfassung der Symptome bzw. deren Auswirkung auf das Leben der Betroffenen ist deshalb direkt patientenrelevant. Beeinträchtigung durch Schmerz sowie Fatigue wurden in der Studie G2201 über das Pain Interference bzw. Fatigue Item der Eltern-/ Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2 erhoben [21]. Nähere Ausführungen zu Aufbau und Validität des Instruments sowie den dargestellten Auswertungen finden sich im folgenden Abschnitt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2; ergänzend dargestellt)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung krebskranker Kinder. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf das Befinden der Patienten und ihren Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde in der Studie G2201 über den Global Health Score der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2 erhoben [21].

Das Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) ist ein generisches System, das aus domänenspezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Beurteilung des Wohlbefindens besteht [41]. Die Domänen sind als Itembanken organisiert, aus denen individuell Items ausgewählt werden können. Dabei stehen sowohl Instrumente zur Selbsteinschätzung (für Kinder zwischen 8 und 17 Jahren) als auch zur Fremdbeurteilung (Eltern-/Betreuerversion für Kinder zwischen 5 und 17 Jahren) zur Verfügung [41]. Die Eltern-/Betreuerversion wird dabei für jüngere, sehr kranke oder kognitiv beeinträchtigte Kinder verwendet, die nicht dazu in der Lage sind, den Fragebogen selbst auszufüllen [42].

Teil des PROMIS-Systems ist der Fragebogen Pediatric Global Health 7+2 (PGH-7+2) [43]. Er enthält die aus 7 Items bestehende Global Health-Skala PGH-7 sowie zwei Einzel-Items zur Erhebung von Beeinträchtigung durch Schmerz und Fatigue [42]. Über die 7 Items der PGH-7-Skala werden allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie physische, soziale und mentale Gesundheit des Kindes auf einer 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt. Durch Addition der Werte der 7 Items ergibt sich ein Global Health Score, der dementsprechend Rohwerte zwischen 5 und 35 annehmen kann [42, 43]. Die beiden Einzel-Items zu Beeinträchtigung durch Schmerz und Fatigue, die aus den Item-Banken der PROMIS-Domänen „Pain Interference“²² und „Fatigue“²³ entnommen sind, werden gesondert erhoben und können jeweils Rohwerte zwischen 1 und 5 annehmen. Gemäß der Empfehlung von PROMIS [42] werden die Rohwerte der einzelnen Scores in T-Werte transformiert, wobei der T-Wert den Rohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 skaliert. Als Referenzpopulation dient die US-amerikanische Allgemeinbevölkerung. Beim Global Health Score steht ein höherer T-Wert für eine bessere Gesundheit bzw. Lebensqualität,

²² Zu bewertende Aussage in der Studie G2201: „Mein Kind hatte Schwierigkeiten zu schlafen, wenn es Schmerzen hatte“.

²³ Zu bewertende Aussage in der Studie G2201: „Mein Kind ist schnell müde geworden“.

bei den Scores für Beeinträchtigung durch Schmerz und Fatigue sind höhere Werte mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik gleichzusetzen.

Die PROMIS-Instrumente wurden basierend auf der Item-Response-Theorie entwickelt und kalibriert [43, 44]. Validität und Reliabilität sind sowohl für die PGH-7-Skala [43, 45-47] als auch für die PROMIS-Domänen „Pain Interference“ und „Fatigue“ [44, 48-52] in der Literatur durch zahlreiche Publikationen belegt. Dementsprechend stufen auch IQWiG und G-BA das PROMIS-System als valide ein [53-55].

Der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn sowie zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt während des Follow-ups ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, betrug 86,3 % im Dabrafenib + Trametinib-Arm bzw. 62,2 % im Chemotherapie-Arm. Aufgrund der geringen Rücklaufquote im Vergleichsarm wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Entsprechend der a priori im Studienprotokoll geplanten Analyse wurde dabei auf die Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen mit Hilfe eines linearen gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed linear model with repeated measures, MMRM) zurückgegriffen. Vorgelegt wurde – in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Dossievorlage – eine Auswertung gemäß MMRM-Analyse, in der die über den gesamten Studienverlauf erhobenen Daten berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten, eine graphische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf sowie eine deskriptive Darstellung der Werte sowie der Veränderung gegenüber Studienbeginn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten wurde ebenfalls ergänzend vorgelegt. Aufgrund der Validierung der verwendeten Eltern-Betreuer-Version für Patienten ab einem Altern von 5 Jahren wurden neben den Auswertungen für die Gesamtpopulation zusätzlich auch alle Analysen für die Population der Patienten ab 5 Jahren dargestellt.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind damit als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten UE die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Erhebung von Sicherheitsendpunkten der Beurteilung der Verträglichkeit.

In der Studie G2201 wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der Behandlung oder des 30-tägigen Follow-ups auftraten oder sich verschlechterten, erfasst [21]. Eine Progression der Tumorerkrankung wurde nicht als UE gewertet und dokumentiert [21, 23]. Die Ereignisse wurden standardisiert mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 26.0) nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) kodiert und nach CTCAE (Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert [21]. Die Erfassung von UE in der für die Bewertung relevanten Studie G2201 entspricht somit internationalen Standards und ist deshalb als valide anzusehen.

Die mediane Behandlungsdauer mit Dabrafenib bzw. Trametinib war mit 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen deutlich länger war als die mediane Behandlungsdauer mit Carboplatin

(54,0 Wochen) bzw. Vincristin (48,0 Wochen) [23]. In Übereinstimmung mit den Vorgaben der Dossiervorlage in Abschnitt 4.3.1.3.1 sowie der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA [56-59] wurden deshalb alle Auswertungen basierend auf Time-to-Event-Analysen dargestellt (Zeit bis zum ersten Auftreten von UE).

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In Abschnitt 4.4.2.6.6 des vorliegenden Nutzendossiers wurden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, schwerer UE (CTCAE- Grad ≥ 3), SUE sowie Abbrüche wegen UE vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wurden dabei ausschließlich die Gesamtraten der schweren UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE herangezogen. Die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads wurde – in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA [30, 60-63] – lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz erfasst sind.

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Um auch eventuelle spezifische Nebenwirkungen der eingesetzten Therapien zu erfassen, wurden zusätzlich einzelne SOC sowie PT gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet. Dabei wurden Auswertungen für alle Ereignisse präsentiert, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Für UE jeglichen Schweregrads:
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, oder
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren.
- Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE
 - Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, oder
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren.

Abbrüche wegen UE nach SOC und PT wurden vollständig, aber lediglich deskriptiv dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Neben Auswertungen basierend auf SOC und PT wurden außerdem Auswertungen zu allen a priori definierten UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) vorgelegt. Demgemäß wurden Analysen zu allen im Studienbericht der G2201-Studie dargestellten AESI abgelegt, wobei für jedes AESI sowohl Ereignisse jeglichen Schweregrads als auch schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie schwerwiegende Ereignisse berichtet wurden.

Dargestellt wurden die folgenden AESI, jeweils operationalisiert als benutzerdefinierte Abfrage des MedDRA (Customized MedDRA Query, CMQ):

- Toxizität mit Bezug zur Haut
- Fieber
- Okuläre Ereignisse
- Kardiale Ereignisse
- Erkrankungen der Leber
- Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung
- Uveitis
- Blutungsereignisse
- Venöse Thromboembolie
- Pankreatitis
- Prärenales und intrinsisches Nierenversagen
- Neues Primär- bzw. Sekundärmalignom
- Überempfindlichkeitsreaktion
- Hypertonie
- Hyperglykämie
- Neutropenie

Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Aussagen zum Zusatznutzen

Die Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse aus den vorgelegten Analysen für die Aussagen zum Zusatznutzen erfolgte gemäß der Methodik von IQWiG und G-BA auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz, ggf. auch unter Einschluss von Ereignissen mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe [64-68].

Auf Basis dieser Methodik wurden die folgenden spezifischen unerwünschten Ereignisse für die Aussagen zum Zusatznutzen ausgewählt (schwere UE jeweils operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)
- Diarrhö (PT, schwere UE)
- Obstipation (PT, UE)
- Übelkeit (PT, UE)
- Erbrechen (PT, UE)

- Appetit vermindert (PT, UE)
- Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)
- Alopezie (PT, UE)
- Fieber (PT, UE)
- Fieber (PT, SUE)
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)
- Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE)
- Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE)
- Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)
- Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)
- Schmerzen im Kiefer (PT, UE)
- Angst (PT, UE)
- Rhinorrhö (PT, UE)
- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE)

Für die Auswahl wurden dabei zunächst die Ergebnisse zu UE nach SOC und PT (Anhang 4-G, Abschnitt 2.1) sowie AESI (Anhang 4-G, Abschnitt 2.2) betrachtet und alle Ereignisse von unmittelbarer Patientenrelevanz extrahiert, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte. Eine Übersicht ist in der nachfolgenden Tabelle 4-39 zusammengestellt.

Tabelle 4-39: Spezifische unerwünschte Ereignisse mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen

Studie UE ^{a,b}	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie	
	Zeit bis zum Ereignis Patienten mit Ereignis	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; Sicherheitspopulation)		
Myelosuppression		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 9,6 % vs. 45,5 %	HR: 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001
Anämie (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 24,2 %	– ^d p < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 9,6 % vs. 30,3 %	HR: 0,21 [0,08; 0,58] p = 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 12,1 %	– ^d p < 0,001

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, SUE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 6,1 %	– ^d p = 0,011
Untersuchungen (SOC, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. 3,3 23,3 % vs. 54,5 %	HR: 0,21 [0,10; 0,42] p < 0,001
Lymphozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 6,1 %	– ^d p = 0,005
Neutrophilenzahl erniedrigt (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 5,5 % vs. 48,5 %	HR: 0,08 [0,03; 0,24] p < 0,001
Thrombozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 9,1 %	– ^d p = 0,002
Leukozytenzahl erniedrigt (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 15,2 %	– ^d p < 0,001
Neutropenie (CMQ, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. 1,9 13,7 % vs. 75,8 %	HR: 0,09 [0,04; 0,19] p < 0,001
Gastrointestinale UE		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	Median (Monate): 2,5 vs. 0,3 80,8 % vs. 81,8 %	HR: 0,55 [0,35; 0,88] p = 0,013
Obstipation (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 13,7 % vs. 36,4 %	HR: 0,22 [0,09; 0,53] p < 0,001
Übelkeit (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 28,8 % vs. 51,5 %	HR: 0,31 [0,16; 0,60] p < 0,001
Erbrechen (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 37,0 % vs. 51,5 %	HR: 0,47 [0,25; 0,88] p = 0,016
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 4,1 % vs. 12,1 %	HR: 0,16 [0,03; 0,80] p = 0,012
Diarrhö (PT, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 6,1 %	– ^d p = 0,017
Appetit vermindert (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 5,5 % vs. 24,2 %	HR: 0,14 [0,04; 0,54] p < 0,001
Kutane UE		
Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)	Median (Monate): 1,9 vs. 12,6 79,5 % vs. 36,4 %	HR: 2,66 [1,42; 4,99] p = 0,002
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UE)	Median (Monate): 1,9 vs. 9,7 87,7 % vs. 51,5 %	HR: 1,83 [1,06; 3,15] p = 0,028
Ekzem (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 17,8 % vs. 0 %	– ^d p = 0,049
Dermatitis akneiform (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 13,7 % vs. 0 %	– ^d p = 0,046
Alopezie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 2,7 % vs. 27,3 %	HR: 0,07 [0,02; 0,34] p < 0,001

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

Fieber		
Fieber (CMQ, UE)	Median (Monate): 3,3 vs. n.e. 76,7 % vs. 21,2 %	HR: 3,72 [1,68; 8,23] p < 0,001
Fieber (PT, UE)	Median (Monate): 3,3 vs. n.e. 75,3 % vs. 18,2 %	HR: 4,36 [1,86; 10,18] p < 0,001
UE im Zusammenhang mit Überempfindlichkeit		
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 15,2 %	– ^d p < 0,001
Erkrankungen des Immunsystems (SOC, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 5,5 % vs. 18,2 %	HR: 0,04 [0,00; 0,33] p < 0,001
Arzneimittelüberempfindlichkeit (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 1,4 % vs. 18,2 %	– ^d p < 0,001
Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 20,5 % vs. 27,3 %	HR: 0,37 [0,15; 0,89] p = 0,021
Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 1,4 % vs. 6,1 %	– ^d p = 0,017
Weitere spezifische UE		
Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE ^c)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 6,1 %	– ^d p = 0,019
Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 15,2 %	– ^d p < 0,001
Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 0 % vs. 18,2 %	– ^d p < 0,001
Schmerzen im Kiefer (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 1,4 % vs. 18,2 %	– ^d p < 0,001
Angst (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 1,4 % vs. 15,2 %	– ^d p < 0,001
Rhinorrhö (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. 2,7 % vs. 12,1 %	HR: 0,08 [0,01; 0,77] p = 0,006
<p>^a Dargestellt sind alle spezifischen UE von unmittelbarer Patientenrelevanz, bei denen sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zeigte.</p> <p>^b Ergebnisse zu spezifischen UE, bei denen eine Diskrepanz zwischen Konfidenzintervall und p-Wert vorlag, wurden nicht dargestellt, da der Effekt als nur geringfügig angesehen wurde. Dies betrifft die folgenden Ereignisse: Trockene Haut (PT, UE; HR [95%-KI]: 6,61 [0,88; 49,94], p = 0,034) und Epistaxis (PT, UE; HR [95 %-KI]: 5,99 [0,79; 45,30]; p = 0,048).</p> <p>^c operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>^d Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar</p> <p>Abkürzungen: CMQ, Customized MedDRA Query; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.e., nicht erreicht; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>		

Basierend auf den in Tabelle 4-39 dargestellten Ergebnissen wurden die folgenden unerwünschten Ereignisse von unmittelbarer Patientenrelevanz und mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen ausgewählt:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)
- Diarrhö (PT, schwere UE)
- Obstipation (PT, UE)
- Übelkeit (PT, UE)
- Erbrechen (PT, UE)
- Appetit vermindert (PT, UE)
- Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)
- Alopezie (PT, UE)
- Fieber (PT, UE)
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)
- Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE)
- Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE)
- Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)
- Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)
- Schmerzen im Kiefer (PT, UE)
- Angst (PT, UE)
- Rhinorrhö (PT, UE)

Zur Erfassung myelosuppressiver Ereignisse wurde die Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UE)“ herangezogen, wobei die darin enthaltenen Preferred Terms „Anämie“, „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ zur detaillierteren Beschreibung der beobachteten Ereignisse ergänzend dargestellt wurden. Schwerwiegende Ereignisse der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, die Systemorganklasse „Untersuchungen (schwere UE)“ mit den darin enthaltenen Preferred Terms „Lymphozytenzahl erniedrigt“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“, „Thrombozytenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ sowie die CMQ „Neutropenie (schwere UE)“ blieben dagegen unberücksichtigt, um eine Doppelerfassung von Ereignissen zu vermeiden.

Zur Beschreibung gastrointestinaler UE wurden UE jeglichen Schweregrads der PT „Obstipation“, „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Appetit vermindert“ sowie schwere UE des PT „Diarrhö“ betrachtet. UE bzw. schwere UE der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ blieben dagegen unberücksichtigt, da die hierin enthaltenen Ereignisse durch die herangezogenen Operationalisierungen bereits umfassend und detailliert abgebildet werden.

Die SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ sowie die PT „Ekzem“ und „Dermatitis akneiform“ wurden ebenfalls nicht für die Bewertung herangezogen, da der diesbezüglich beobachtete Effekt bereits durch Ereignisse der CMQ „Toxizität mit Bezug zur Haut“ erfasst wird. Lediglich der in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ enthaltene PT „Alopezie“ ist nicht in dem genannten CMQ-Begriff enthalten und wurde deshalb gesondert dargestellt. Durch diese Vorgehensweise wird eine Doppelerfassung von Ereignissen verhindert und zugleich der gegenläufige Effekt der betrachteten Operationalisierungen adäquat abgebildet.

Fieber stellt eine bekannte Nebenwirkung der Dabrafenib + Trametinib-Therapie dar [69]. Neben dem PT „Fieber“ wurde in der Studie G2201 die CMQ „Fieber“ ausgewertet, die die folgenden PT enthält: Fieber, Körpertemperatur erhöht, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hyperpyrexie, Hyperthermie, grippeähnliche Erkrankung, Schwitzfieber, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom und Tumor-assoziiertes Fieber. Gemäß der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA bei den bereits abgeschlossenen Nutzenbewertungsverfahren von Dabrafenib + Trametinib in der Indikation „BRAF-V600-Mutation-positives Melanom“ [70-73] wurde für die Nutzenbewertung der PT „Fieber“ herangezogen, der auch den überwiegenden Teil der unter der CMQ „Fieber“²⁴ erfassten UE ausmacht.

Zur Beschreibung von Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Therapie wurden die spezifischen UE „Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE)“ sowie „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)“ betrachtet. Die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“, der PT „Arzneimittelüberempfindlichkeit“ sowie UE jeglichen Schweregrads der CMQ „Überempfindlichkeitsreaktion“ blieben unberücksichtigt, da die hierin enthaltenen Ereignisse bereits umfassend durch die herangezogenen Operationalisierungen abgebildet sind.

Zusätzlich zur Auswahl spezifischer UE auf Basis der in Tabelle 4-39 dargestellten Ergebnisse wurden – analog zur Vorgehensweise von IQWiG und G-BA bei der letzten Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib im Jahr 2019 [71, 72] – außerdem die folgenden spezifischen UE für die vorliegende Nutzenbewertung betrachtet:

- „Fieber (PT, SUE)“, um ein möglichst umfassendes Bild der beobachteten Ereignisse zu gewinnen.
- „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE)“, um ein möglicherweise gehäuftes Auftreten von Zweitneoplasien unter Dabrafenib + Trametinib zu erfassen. Es ist bekannt, dass es unter der Therapie mit BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib zum Auftreten von sekundären kutanen Neoplasien, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen der Haut, Keratoakanthomen und Papillomen, aber auch neuen malignen Melanomen kommen

²⁴ Unter der CMQ „Fieber“ wurden bei 76,7 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm sowie bei 21,2 % der Patienten im Chemotherapie-Arm ein Ereignis dokumentiert. Dabei traten Ereignisse der folgenden PT auf (jeweils Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie): Fieber (75,3 % vs. 18,2 %), grippeähnliche Erkrankung (1,4 % vs. 6,1 %), Körpertemperatur erhöht (2,7 % vs. 0 %) und Hyperpyrexie (1,4 % vs. 0 %).

kann [74, 75]. Diese sind vermutlich auf eine paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen zurückzuführen und können durch die Kombination mit einem MEK-Inhibitor wie Trametinib weitgehend vermieden werden [75-79].

4.4.2.5.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Eine Übersicht über das Verzerrungspotenzial der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie G2201 ist in Tabelle 4-40 dargestellt.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
G2201						
Mortalität						
Gesamtüberleben	niedrig	nein	ja	ja	nein ^a	hoch
Morbidität						
Tumoransprechen^b						
Gesamtansprechrates	niedrig	ja ^c	ja	ja	ja ^{d,e}	niedrig
Klinische Nutzenrate	niedrig	ja ^c	ja	ja	ja ^{d,e}	niedrig
Zeit bis zum Ansprechen	niedrig	ja ^c	ja	ja	ja ^e	niedrig
Progressionsfreies Überleben^b	niedrig	ja ^c	ja	ja	ja	niedrig
Verträglichkeit						
Gesamtraten von UE						
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	niedrig	nein	ja ^f	ja	nein ^g	hoch
SUE	niedrig	nein	ja ^f	ja	nein ^g	hoch
Abbrüche wegen UE	niedrig	nein	ja ^f	ja	nein ^h	hoch
Spezifische UEⁱ	niedrig	nein	ja ^f	ja	nein ^g	hoch
^a hoher Anteil (32,4 %) von Patienten mit Therapiewechsel von der Vergleichsgruppe in die Interventionsgruppe						
^b Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG).						
^c Die Beurteilung erfolgte nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch verblindet durch zentrales unabhängiges Review.						
^d Die mediane Beobachtungsdauer hinsichtlich des Tumoransprechens war unter Dabrafenib + Trametinib länger als unter der Chemotherapie (20,1 Monate vs. 3,4 Monate). Da das frühere Ende der Beobachtungszeit im Chemotherapie-Arm jedoch überwiegend durch Progressionsereignisse bedingt war, ist es unwahrscheinlich, dass eine relevante Anzahl an Ereignissen im Kontrollarm aufgrund des früheren Abbruchs						

der Nachbeobachtung unberücksichtigt blieb. Ein vergleichbarer Effekt zeigt sich außerdem in der zeitadjustierten Analyse („Zeit bis zum Ansprechen“).

^e Bei 1 Patient (1,4 %) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 6 Patienten (16,2 %) im Chemotherapie-Arm wurde das Ansprechen als unbekannt eingestuft. Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen zeigen jedoch, dass der resultierende Effekt zugunsten von Dabrafenib + Trametinib durch den ungleichen Anteil fehlender Werte in beiden Studienarmen nicht infrage gestellt wird (vgl. Tabelle 4-45).

^f Auswertung gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation

^g Die mediane Behandlungsdauer betrug 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen unter Dabrafenib bzw. Trametinib im Vergleich zu 54,0 Wochen bzw. 48,0 Wochen unter Carboplatin bzw. Vincristin. Da bei längerem Behandlungszeitraum mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensurierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind, kann eine Verzerrung der Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

^h Im Kontrollarm der Studie brach ein relevanter Anteil der Patienten die Behandlung aus anderen Gründen als UE ab. So beendeten 27,0 % der Patienten im Chemotherapie-Arm die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression, während dies nur bei 5,5 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm der Fall war. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potenziellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen konkurrierende Ereignisse dar und führen somit zu einer Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib.

ⁱ Betrachtet werden die folgenden spezifischen UE (schwere UE jeweils operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), Diarrhö (PT, schwere UE), Obstipation (PT, UE), Übelkeit (PT, UE), Erbrechen (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE), Alopezie (PT, UE), Fieber (PT, UE), Fieber (PT, SUE), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE), Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE), Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE), Periphere motorische Neuropathie (PT, UE), Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE), Schmerzen im Kiefer (PT, UE), Angst (PT, UE), Rhinorrhö (PT, UE) und Gutartige, bösartige und nicht spezifizierbare Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE).

Abkürzungen: CMQ, Customized MedDRA Query; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT, Intention to treat; LGG, low-grade glioma; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für die betrachteten Endpunkte wie folgt eingeschätzt:

Gesamtüberleben

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Aufgrund der charakteristischen Nebenwirkungsprofile sowie der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Allerdings muss von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse ausgegangen werden, da ein hoher Anteil der Patienten (32,4 %) aufgrund der im Studienprotokoll festgelegten Möglichkeit zum Cross-over nach der Krankheitsprogression von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib wechselte und die Auswirkungen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie in der ITT-Analyse somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen. Die beschriebene Verzerrung

führt dabei zu einer Überschätzung der Überlebenszeit im Vergleichsarm, wirkt sich also zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib aus.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ deshalb als „hoch“ eingestuft.

Tumoransprechen

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Ein mögliches Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfers beeinflusst werden und somit stabil gegenüber möglichen Verzerrungen sind. Zudem erfolgte die Evaluation des Tumoransprechens nicht nur durch den Prüfarzt, sondern auch verblindet durch zentrales unabhängiges Review, so dass bei der Analyse der entsprechenden Zielgrößen von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden kann.

Da die mediane Beobachtungsdauer hinsichtlich des Tumoransprechens unter Dabrafenib + Trametinib länger war als unter der Chemotherapie (20,1 Monate vs. 3,4 Monate), konnte ein Ansprechen im Dabrafenib + Trametinib-Arm länger registriert werden als im Chemotherapie-Arm. Allerdings war das frühere Ende der Beobachtungszeit im Chemotherapie-Arm überwiegend durch Progressionsereignisse bedingt (vgl. Zensierungsgründe in Tabelle 4-46), weshalb unwahrscheinlich ist, dass eine relevante Anzahl an Ereignissen im Kontrollarm aufgrund des früheren Abbruchs der Nachbeobachtung unberücksichtigt blieb. Ein vergleichbarer Effekt zugunsten von Dabrafenib + Trametinib zeigte sich zudem auch in der zeitadjustierten Analyse („Zeit bis zum Ansprechen“).

Darüber hinaus wurde bei 1 Patient (1,4 %) im Dabrafenib + Trametinib-Arm und bei 6 Patienten (16,2 %) im Chemotherapie-Arm das Ansprechen als unbekannt eingestuft. Da jedoch auch die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen, im Rahmen derer verschiedene Response-Szenarien für Patienten mit unbekanntem Ansprechen berücksichtigt wurden, die Robustheit der primären Auswertung bestätigen (vgl. Tabelle 4-45), führt der ungleiche Anteil fehlender Werte in den beiden Studienarmen nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ daher als „niedrig“ eingestuft.

PFS

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Analog zum Tumoransprechen ist ein mögliches Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde, die nicht von der subjektiven Beurteilung des Prüfarztes beeinflusst werden, und die Tumorevaluationen zusätzlich auch verblindet durch zentrales unabhängiges Review erfolgten.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ daher als „niedrig“ eingestuft.

Verträglichkeit

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Ein mögliches Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größten Teils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [80].

Für die Gesamtrate der schweren UE bzw. SUE sowie für die spezifischen UE ist allerdings eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse aufgrund der längeren Behandlungsdauer im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm (mediane Behandlungsdauer: 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen unter Dabrafenib bzw. Trametinib vs. 54,0 Wochen bzw. 48,0 Wochen unter Carboplatin bzw. Vincristin) nicht auszuschließen, da bei längerem Behandlungszeitraum unter Dabrafenib + Trametinib mehr unerwünschte Ereignisse auftreten können und auch die Hazard Ratios aufgrund einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen potenziell verzerrt sind.

Für die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE ergibt sich eine potenzielle Verzerrung durch den relevanten Anteil der Patienten im Kontrollarm, die die Behandlung aus anderen Gründen als UE abbrechen. So beendeten 27,0 % der Patienten im Chemotherapie-Arm die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression, während dies nur bei 5,5 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm der Fall war. Durch das Auftreten solcher konkurrierenden Risiken können mögliche Abbrüche aufgrund von UE nicht mehr erfasst werden, weshalb sich eine Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib ergibt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb als „hoch“ eingestuft. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib führt dies jedoch nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit (siehe Abschnitt 4.4.2.6.9).

4.4.2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Nachfolgend sind die Ergebnisse der LGG-Kohorte der Studie G2201 dargestellt. Betrachtet wurden dabei jeweils die Ergebnisse des 3. Datenschnitts, da diese aufgrund der längeren Nachbeobachtung am aussagekräftigsten sind.

4.4.2.6.1 Gesamtüberleben

Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens ist in der nachfolgenden Tabelle 4-41 dargestellt.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die folgende Operationalisierung herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). <p>Auch nach Ende von Behandlungsphase und Post-Treatment-Follow-up wurden Daten zum Überleben für alle Patienten bis zum Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben. Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-63.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der ITT-Population.</p>
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; OS, overall survival	

Das Gesamtüberleben war einer der sekundären Endpunkte der Studie G2201 [21]. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 28. April 2023 war ein Patient (2,7 %) im Chemotherapie-Arm verstorben, im Dabrafenib + Trametinib-Arm waren keine Todesfälle zu verzeichnen (Tabelle 4-42) [23]. Auf Basis dieser noch geringen Ereigniszahlen war bislang kein Überlebensvorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen ersichtlich ($p = 0,134^{25}$) [23, 28]. Auch die graphische Darstellung in Abbildung 4-4 zeigt einen nahezu identischen Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven. Das mediane Gesamtüberleben wurde bislang in keinem der beiden Studienarme erreicht.

²⁵ Effektschätzung (Hazard Ratio) nicht sinnvoll interpretierbar

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)					
Gesamtüberleben	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0) ^c	37	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (2,7) ^d	– ^e 0,134

^a Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells
^b p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Logrank-Test
^c Gründe für Zensierungen (n = 73): Patient am Leben (n = 71), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 2)
^d Gründe für Zensierungen (n = 36): Patient am Leben (n = 33), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 3)
^e Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar

Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht

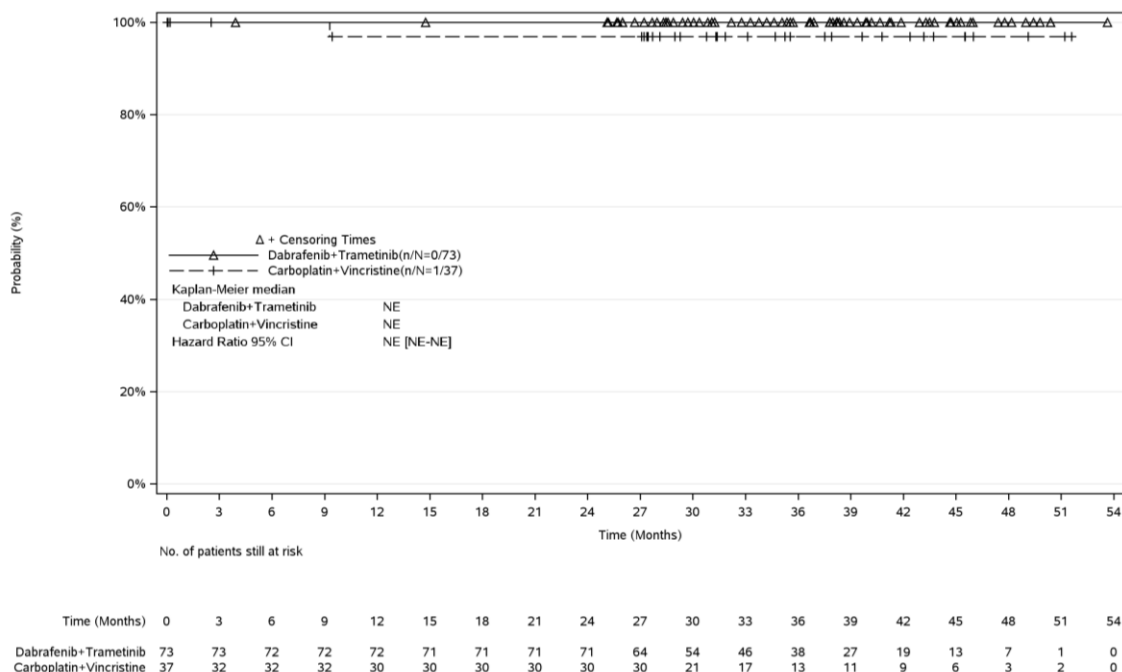


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; ITT-Population)

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Studie nicht primär auf den langfristigen Vergleich des Gesamtüberlebens ausgerichtet war. So war es Patienten im Chemotherapie-Arm erlaubt, bei Nachweis einer Progression gemäß RANO-Kriterien auf die Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib zu wechseln [21]. Demgemäß lag der Anteil der

Therapiewechsler zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 32,4 % [23]. Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens wird die Überlebenszeit der Patienten jedoch entsprechend ihrer randomisierten Zuteilung analysiert. Da die Auswirkungen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie somit auch in den Vergleichsarm der Studie eingehen und nach dem Therapiewechsel auf Dabrafenib + Trametinib 41,7 % der Patienten ein partielles oder vollständiges Ansprechen erreichten [23], zeigen Patienten unter der Chemotherapie voraussichtlich ein besseres Gesamtüberleben als ohne den Therapiewechsel zu erwarten gewesen wäre [35]. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben stark zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib verzerrt sind, was wiederum zur Folge haben kann, dass ein eventueller Überlebensvorteil durch Dabrafenib + Trametinib nicht mehr nachweisbar ist.

4.4.2.6.2 Tumoransprechen

Die Operationalisierungen des Tumoransprechens sind in Tabelle 4-43 dargestellt.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Für die Nutzenbewertung wurden die folgenden Operationalisierungen, jeweils gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review, herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ORR), definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR) als bestes Ansprechen. Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen (d.h. Ansprechen „unbekannt“), wurden als Non-Responder gewertet. • Klinische Nutzenrate (CBR), definiert als der Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen. für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen (d.h. Ansprechen „unbekannt“), wurden als Non-Responder gewertet. • Zeit bis zum Ansprechen, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR). Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis)^b. <p>Die folgenden Operationalisierungen wurden außerdem ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensitivitätsanalysen zur ORR, beurteilt durch unabhängiges Review, unter Berücksichtigung verschiedener Response-Szenarien für Patienten mit unbekanntem Ansprechen • Auswertung gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, jeweils für <ul style="list-style-type: none"> - ORR - CBR - Zeit bis zum Ansprechen • Dauer des Ansprechens (jeweils gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review sowie Prüfarzt), definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei

Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert.

Das Tumoransprechen wurde standardisiert anhand der RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG) bestimmt [38]. Diese berücksichtigen neben radiografischer Evidenz auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden. In die Bewertung des Ansprechens gingen ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie ein.

Tumorevaluationen mittels MRT^a erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite durchgeführt. Das Vorliegen einer CR bzw. PR musste durch eine zweite Erhebung nach ≥ 4 Wochen bestätigt werden. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung (Tabelle 4-63).

Die Auswertung erfolgte basierend auf der ITT-Population.

^a Gemäß Studienprotokoll konnten Tumorevaluationen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT zu Baseline auch mittels CT durchgeführt werden. Tatsächlich kamen in der LGG-Kohorte zur Tumorevaluation jedoch ausschließlich MRT-Untersuchungen zum Einsatz [27].

^b Bei Patienten ohne CR oder PR, die vor Auftreten eines PFS-Ereignisses eine weitere antineoplastische Therapie begonnen hatten, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert.

Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; CT, Computertomographie; ITT, Intention to treat; LGG, low-grade glioma; MRT, Magnetresonanztomographie; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology

Das Tumoransprechen umfasst die Operationalisierungen Gesamtansprechrates (ORR), klinische Nutzenrate (CBR), Zeit bis zum Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens [21]. Die Evaluation erfolgte standardisiert anhand der RANO-LGG-Kriterien, die neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden berücksichtigen [38]. Die Beurteilung wurde dabei jeweils durch den lokalen Prüfarzt sowie verblindet durch zentrales unabhängiges Review vorgenommen.

Gesamtansprechrates und klinische Nutzenrate

Die ORR war der primäre Endpunkt der Studie G2201 [21]. Sie war definiert als der Anteil der Patienten, die ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (CR) bzw. partielles Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen gemäß RANO-Kriterien aufwiesen. Die CBR erfasst zusätzlich den Anteil der Patienten mit einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen.

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-44 zeigt [23, 28], lag die ORR gemäß Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review bei 54,8 % unter Dabrafenib + Trametinib, aber nur bei 16,2 % unter der Chemotherapie. Dieser Vorteil für die Dabrafenib + Trametinib-Therapie ist statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 3,38 [1,58; 7,24]; $p < 0,001$). Die Studie erreichte damit ihren primären Endpunkt. Die CBR war mit 86,3 % vs. 43,2 % unter Dabrafenib + Trametinib ebenfalls statistisch signifikant höher als unter der Kontrolle

(RR [95 %-KI]: 2,00 [1,36; 2,92]; $p < 0,001$). Umgekehrt wiesen 35,1 % der Patienten im Chemotherapie-Arm eine Krankheitsprogression als bestes Ansprechen auf, während dies nur bei 11,0 % der Patienten unter Dabrafenib + Trametinib der Fall war. Die Überlegenheit von Dabrafenib + Trametinib wird auch in der Auswertung durch die Prüfarzte bestätigt: Sowohl ORR als auch CBR waren mit 58,9 % (vs. 18,9 %) und 91,8 % (vs. 56,8 %) unter Dabrafenib + Trametinib statistisch signifikant höher als unter der Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 3,11 [1,56; 6,23]; $p < 0,001$ bzw. RR [95 %-KI]: 1,62 [1,21; 2,16]; $p < 0,001$).

Bei 1 Patient (1,4 %) im Dabrafenib + Trametinib-Arm sowie 6 Patienten (16,2 %) im Chemotherapie-Arm wurde das Ansprechen durch das zentrale unabhängige Review als unbekannt eingestuft²⁶ (Tabelle 4-44). In der Auswertung wurden diese Patienten deshalb als Non-Responder gezählt. Um den Einfluss fehlender Werte auf die Ergebnisse zu untersuchen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, im Rahmen derer verschiedene Response-Szenarien für Patienten mit unbekanntem Ansprechen berücksichtigt wurden (Tabelle 4-45) [23, 28]. Tatsächlich zeigen auch die Ergebnisse all dieser Szenarien weiterhin den statistisch signifikanten Vorteil von Dabrafenib + Trametinib und bestätigen damit die Robustheit der primären Auswertung. Selbst im Falle des sehr unrealistischen konservativsten Szenarios, bei dem alle fehlenden Werte im Vergleichsarm als Responder, im Dabrafenib + Trametinib-Arm aber als Non-Responder imputiert wurden, zeigte sich noch ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (RR [95 %-KI]: 1,69 [1,01; 2,81]; $p = 0,027$). Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Dabrafenib + Trametinib wird somit durch den ungleichen Anteil fehlender Werte in den beiden Studienarmen nicht infrage gestellt.

Die Robustheit der Ergebnisse wird zudem durch weitere im Studienbericht dargestellte Sensitivitätsanalysen bestätigt, bei denen zusätzlich Erhebungen nach Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie bzw. ausschließlich radiografische Evidenz berücksichtigt wurden [23, 28]. Auch die Auswertung auf Basis der Evaluable Set-Population, die Patienten mit zentral bestätigter messbarer Erkrankung sowie BRAF-V600-Mutation und adäquater Tumorevaluation zu Baseline sowie 8 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung umfasste, ergab einen statistisch signifikanten Vorteil der Dabrafenib + Trametinib-Therapie [23].

Zusammenfassend belegt die Studie G2201 somit eine statistisch signifikante Verbesserung des Tumorsprechens bei Patienten mit pLGG unter Dabrafenib + Trametinib. Dieser Vorteil war sowohl in der Bewertung durch das zentrale unabhängige Review als auch in der Auswertung durch den Prüfarzt konsistent. In beiden Auswertungen war die ORR unter Dabrafenib + Trametinib über dreimal so hoch wie unter der Chemotherapie. Die CBR im Dabrafenib + Trametinib-Arm lag jeweils bei rund 90 %, d.h. nahezu alle Patienten profitierten von der Therapie mit einem Ansprechen oder einer Stabilisierung der Erkrankung.

²⁶ Bei 4 Patienten im Chemotherapie-Arm war dies der Fall, da sie die Studie vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation beendet hatten (3 Patienten aufgrund Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten und 1 Patient aufgrund Entscheidung des Arztes) und deshalb nach Studienbeginn keine Tumorevaluationen vorlagen. Bei den übrigen 3 Patienten (1 Patient im Dabrafenib + Trametinib-Arm bzw. 2 Patienten im Chemotherapie-Arm) wurde eine stabile Erkrankung und/oder unbestätigte CR bzw. PR ausschließlich vor Woche 16 festgestellt.

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

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ORR, CBR)

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie			
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)								
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^c								
Bestes Ansprechen	73		37					
Vollständiges Ansprechen (CR)		2 (2,7)		1 (2,7)				
Partielles Ansprechen (PR)		38 (52,1)		5 (13,5)				
Stabile Erkrankung ^d		24 (32,9)		12 (32,4)				
Krankheitsprogression		8 (11,0)		13 (35,1)				
Unbekannt		1 (1,4)		6 (16,2)				
Gesamtansprechrates (ORR)	73	40 (54,8)	37	6 (16,2)	3,38 [1,58; 7,24]	6,26 [2,33; 16,82]	38,58 [22,10; 55,05]	< 0,001
Klinische Nutzenrate (CBR)	73	63 (86,3)	37	16 (43,2)	2,00 [1,36; 2,92]	8,27 [3,26; 20,99]	43,06 [25,25; 60,86]	< 0,001
Beurteilung durch den Prüfarzt (ergänzend dargestellt)^c								
Bestes Ansprechen	73		37					
Vollständiges Ansprechen (CR)		3 (4,1)		0 (0)				
Partielles Ansprechen (PR)		40 (54,8)		7 (18,9)				
Stabile Erkrankung ^d		25 (34,2)		15 (40,5)				
Krankheitsprogression		4 (5,5)		9 (24,3)				
Unbekannt		1 (1,4)		6 (16,2)				
Gesamtansprechrates (ORR)	73	43 (58,9)	37	7 (18,9)	3,11 [1,56; 6,23]	6,14 [2,39; 15,81]	39,99 [23,05; 56,92]	< 0,001
Klinische Nutzenrate (CBR)	73	67 (91,8)	37	21 (56,8)	1,62 [1,21; 2,16]	8,51 [2,95; 24,52]	35,02 [17,86; 52,19]	< 0,001

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

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie			
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
<p>^a p-Wert (zweiseitig) sowie RR und RD (jeweils inkl. 95 %-Konfidenzintervall) basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test</p> <p>^b OR (inkl. 95 %-Konfidenzintervall) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate</p> <p>^c Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt.</p> <p>^d stabile Erkrankung von mindestens 16 Wochen</p> <p>Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; OR, Odds Ratio; ORR, overall response rate; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko</p>								

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen)

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie			
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	p-Wert ^a
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)								
ORR, Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^c								
Ersetzung fehlender Werte als Responder (Responder/unbekannt)^d								
Dabrafenib +Trametinib (0/1) Chemotherapie (0/6) ^e	73	40 (54,8)	37	6 (16,2)	3,38 [1,58; 7,24]	6,26 [2,33; 16,82]	38,58 [22,10; 55,05]	< 0,001
Dabrafenib +Trametinib (0/1) Chemotherapie (1/6)	73	40 (54,8)	37	7 (18,9)	2,90 [1,44; 5,83]	5,19 [2,02; 13,34]	35,88 [18,86; 52,89]	< 0,001
Dabrafenib +Trametinib (0/1) Chemotherapie (2/6)	73	40 (54,8)	37	8 (21,6)	2,53 [1,33; 4,84]	4,39 [1,77; 10,90]	33,17 [15,67; 50,67]	< 0,001
Dabrafenib +Trametinib (0/1) Chemotherapie (3/6)	73	40 (54,8)	37	9 (24,3)	2,25 [1,23; 4,13]	3,77 [1,56; 9,10]	30,47 [12,54; 48,40]	0,002
Dabrafenib +Trametinib (0/1) Chemotherapie (4/6)	73	40 (54,8)	37	10 (27,0)	2,03 [1,15; 3,58]	3,27 [1,39; 7,73]	27,77 [9,46; 46,07]	0,006

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

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie			p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR ^a [95 %-KI]	OR ^b [95 %-KI]	RD ^a [95 %-KI]	
Dabrafenib +Trametinib (0/1) Chemotherapie (5/6)	73	40 (54,8)	37	11 (29,7)	1,84 [1,08; 3,15]	2,87 [1,23; 6,65]	25,06 [6,43; 43,70]	0,013
Dabrafenib +Trametinib (0/1) Chemotherapie (6/6) ^f	73	40 (54,8)	37	12 (32,4)	1,69 [1,01; 2,81]	2,52 [1,10; 5,78]	22,36 [3,44; 41,28]	0,027
Dabrafenib +Trametinib (1/1) Chemotherapie (6/6)	73	41 (56,2)	37	12 (32,4)	1,73 [1,04; 2,88]	2,67 [1,16; 6,12]	23,73 [4,84; 42,63]	0,019

^a p-Wert (zweiseitig) sowie RR und RD (jeweils inkl. 95 %-Konfidenzintervall) basierend auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test

^b OR (inkl. 95 %-Konfidenzintervall) basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung als Kovariate

^c Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt.

^d Die Zahlen in Klammer geben an, wie viele der Patienten mit unbekanntem Ansprechen im jeweiligen Behandlungsarm als Responder gewertet wurden (1 Patient im Dabrafenib + Trametinib-Arm und 6 Patienten im Chemotherapie-Arm hatten „unbekannt“ als bestes Ansprechen gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; vgl. Tabelle 4-44).

^e entspricht der primären Datenanalyse (vgl. Tabelle 4-44)

^f entspricht dem konservativsten Szenario

Abkürzungen: ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; OR, Odds Ratio; ORR, overall response rate; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RD, Risikodifferenz; RR, relatives Risiko

Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR), war einer der sekundären Endpunkte von G2201 [21]. Wie Tabelle 4-46 zu entnehmen ist [23, 28], bestätigen die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen die klare Überlegenheit der Dabrafenib + Trametinib-Therapie, die bereits für den primären Endpunkt nachgewiesen werden konnte. Sowohl in der Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review als auch bei der Auswertung durch den Prüfarzt ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 3,84 [1,63; 9,07]; $p < 0,001$ bzw. HR [95 %-KI]: 3,59 [1,61; 7,99]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen im Dabrafenib + Trametinib-Arm lag bei 11,0 Monaten (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review) bzw. bei 7,4 Monaten (Beurteilung durch den Prüfarzt), im Chemotherapie-Arm wurde der Median aufgrund der geringen Zahl der Ereignisse in beiden Auswertungen nicht erreicht. Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich dabei bereits innerhalb der ersten Monate nach Randomisierung und blieben über den gesamten Beobachtungszeitraum stabil (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6) [28].

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ansprechen)

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)					
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^c					
Zeit bis zum Ansprechen	73	11,0 [6,0; n.b.] 40 (54,8) ^d	37	n.e. [n.b.; n.b.] 6 (16,2) ^e	3,84 [1,63; 9,07] < 0,001
Beurteilung durch den Prüfarzt (ergänzend dargestellt)^c					
Zeit bis zum Ansprechen	73	7,4 [5,3; n.b.] 43 (58,9) ^f	37	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (18,9) ^g	3,59 [1,61; 7,99] < 0,001
^a Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells ^b p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Logrank-Test ^c Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt. ^d Gründe für Zensierungen (n = 33): PFS-Ereignis (n = 24), kein PFS-Ereignis (n = 9) ^e Gründe für Zensierungen (n = 31): PFS-Ereignis (n = 22), kein PFS-Ereignis (n = 9) ^f Gründe für Zensierungen (n = 30): PFS-Ereignis (n = 11), kein PFS-Ereignis (n = 19) ^g Gründe für Zensierungen (n = 30): PFS-Ereignis (n = 12), kein PFS-Ereignis (n = 18) Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; PFS, progression-free survival; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology					

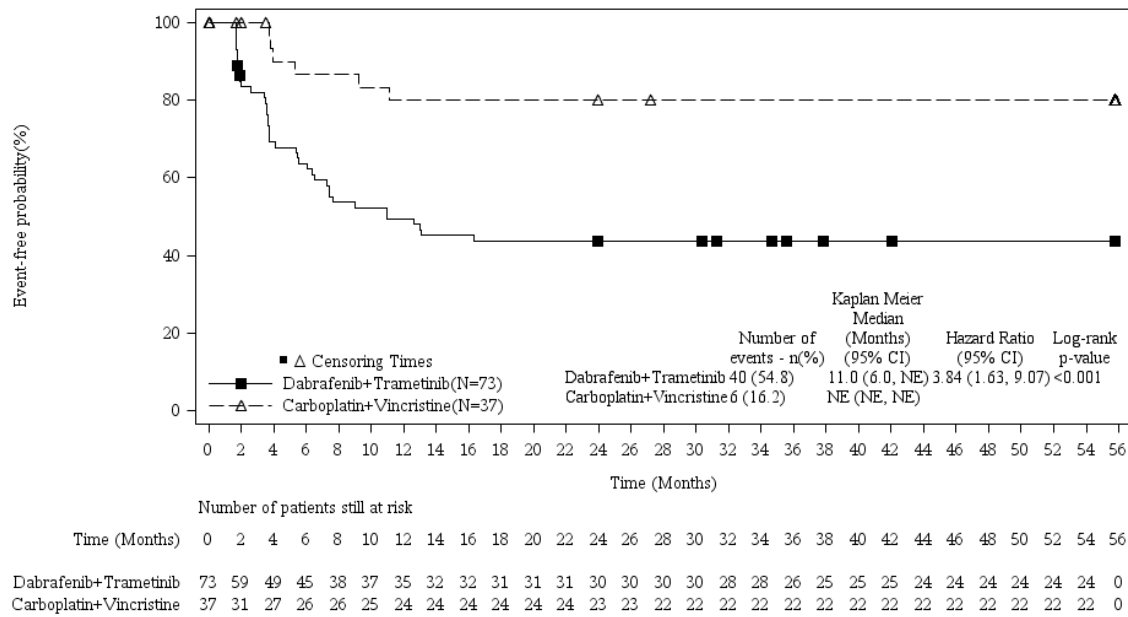


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Ansprechen aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)

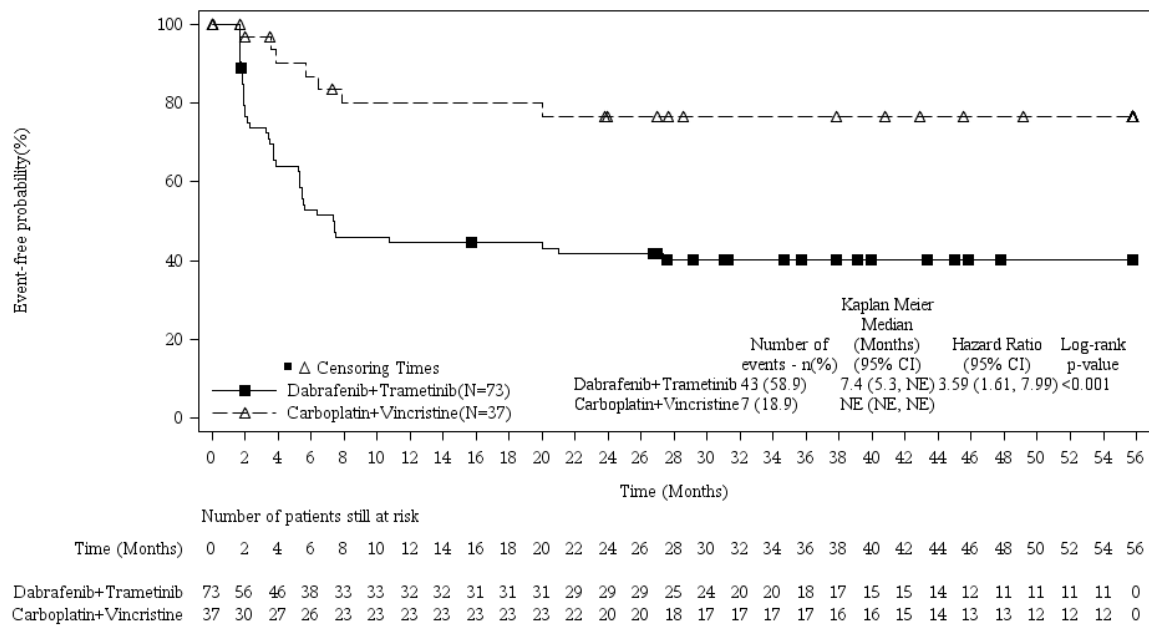


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum Ansprechen aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)

Dauer des Ansprechens (ergänzend dargestellt)

Die Auswertung der Dauer des Ansprechens belegt außerdem die Nachhaltigkeit der erzielten Tumorreduktionen (Tabelle 4-47) [23]. Sie wurde ebenfalls als einer der sekundären Endpunkte der Studie G2201 erhoben und war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines

bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review lag die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens für mindestens 12 Monate bei 74,8 % unter Dabrafenib + Trametinib bzw. bei 66,7 % unter der Chemotherapie. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 30,0 Monate im Dabrafenib + Trametinib-Arm (Abbildung 4-7). Im Kontrollarm lag die mediane Dauer des Ansprechens bei 19,4 Monaten, allerdings ist die Schätzung aufgrund der geringen Zahl der Patienten, die unter der Chemotherapie überhaupt ein Ansprechen erreichten, nur wenig aussagekräftig. Die Beurteilung durch den Prüfarzt ergab ein konsistentes Bild mit einem langanhaltenden Ansprechen unter der Therapie mit Dabrafenib + Trametinib (Tabelle 4-47, Abbildung 4-8) [23].

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des Ansprechens – ergänzend dargestellt)

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemotherapie N = 37
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)		
Dauer des Ansprechens, Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^a		
N ^b (gesamt)	40	6
Patienten mit Ereignis, n (%)	20 (50,0)	4 (66,7)
Median in Monaten [95 %-KI] ^c	30,0 [16,6; n.b.]	19,4 [6,6; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
Nach 6 Monaten	85,0 [69,6; 93,0]	100,0 [100,0; 100,0]
Nach 12 Monaten	74,8 [58,2; 85,6]	66,7 [19,5; 90,4]
Nach 24 Monaten	55,9 [37,7; 70,7]	44,4 [6,6; 78,5]
Nach 36 Monaten	37,4 [17,5; 57,3]	n.e. [n.b.; n.b.]
Dauer des Ansprechens, Beurteilung durch den Prüfarzt^a		
N ^b (gesamt)	43	7
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (27,9)	3 (42,9)
Median in Monaten [95 %-KI] ^c	44,4 [33,1; n.b.]	22,5 [5,3; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]		
Nach 6 Monaten	97,7 [84,6; 99,7]	85,7 [33,4; 97,9]
Nach 12 Monaten	95,3 [82,5; 98,8]	85,7 [33,4; 97,9]
Nach 24 Monaten	87,5 [72,4; 94,6]	45,7 [6,9; 79,5]
Nach 36 Monaten	64,2 [41,3; 80,1]	n.e. [n.b.; n.b.]
^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt. ^b Zahl der Patienten in der Analyse. In die Analyse gingen ausschließlich Patienten der ITT-Population ein, die eine CR oder PR als bestes Ansprechen erreicht hatten (d.h. Responder in Bezug auf den primären Endpunkt). ^c Schätzung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode		
Abkürzungen: CR, complete response; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology		

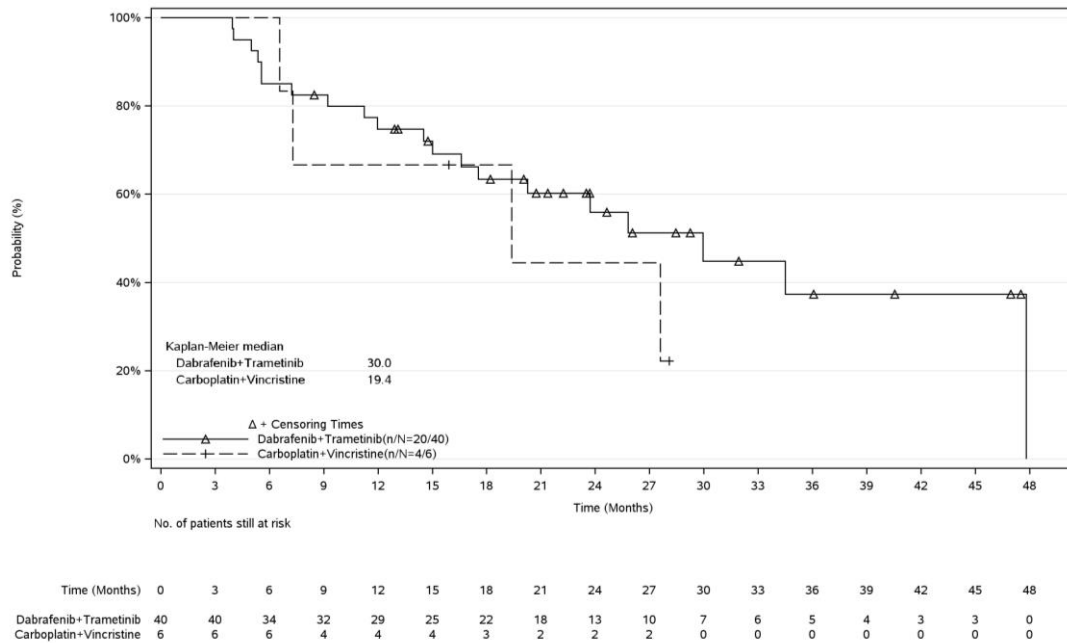


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)

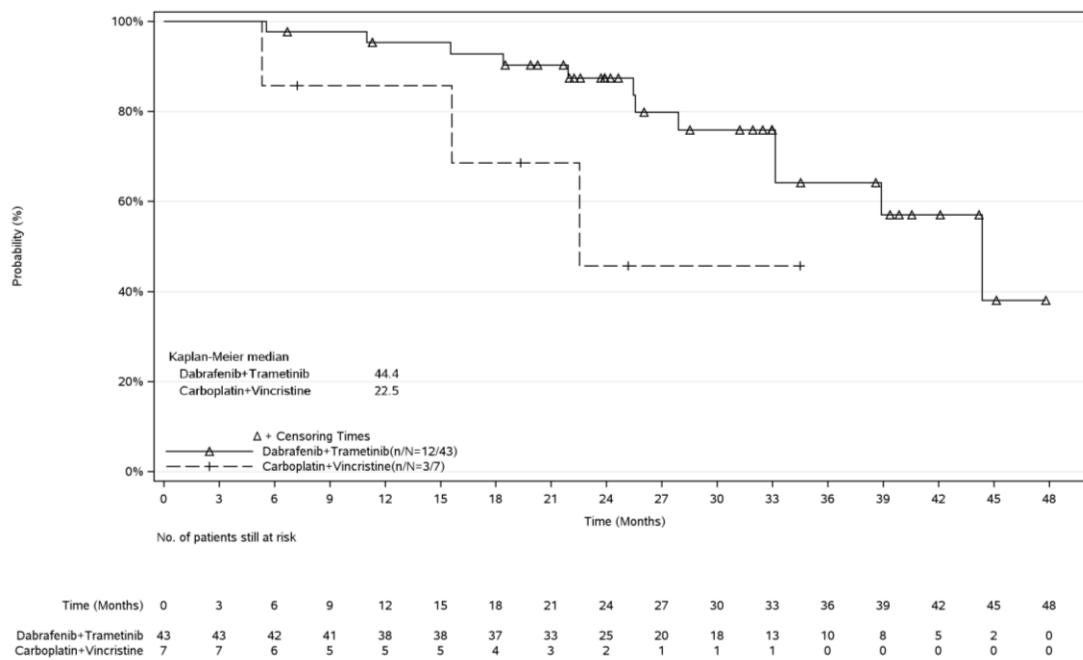


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurven für die Dauer des Ansprechens aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)

Zusammenfassung

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der Studie G2201 bei Patienten mit pLGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie eine effiziente Kontrolle der Erkrankung unter Dabrafenib + Trametinib mit sowohl hohen als auch dauerhaft stabilen Ansprechraten.

4.4.2.6.3 Progressionsfreies Überleben

Die Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens ist in der nachfolgenden Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die folgende Operationalisierung herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert.</p> <p>Die folgende Operationalisierung wurde außerdem ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt. <p>Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde standardisiert anhand der RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG) bestimmt [38]. Diese berücksichtigen neben radiografischer Evidenz auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden.</p> <p>Tumorevaluationen mittels MRT^a erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite durchgeführt. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-63.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der ITT-Population.</p>
	<p>^a Gemäß Studienprotokoll konnten Tumorevaluationen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT zu Baseline auch mittels Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Tatsächlich kamen in der LGG-Kohorte zur Tumorevaluation jedoch ausschließlich MRT-Untersuchungen zum Einsatz [27].</p> <p>Abkürzungen: CT, Computertomographie; ITT, Intention to treat; LGG, low-grade glioma; MRT, Magnetresonanztomographie; PFS, progression-free survival; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology</p>

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Endpunkte von G2201 [21]. Analog zum Tumoransprechen erfolgte die Beurteilung des PFS anhand der standardisierten und etablierten RANO-LGG-Kriterien [38].

Wie in Tabelle 4-49 dargestellt, zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib [23, 28]. Nach Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review war das mediane PFS im Dabrafenib + Trametinib-Arm über dreimal so lange wie im Kontrollarm (24,9 Monate vs. 7,2 Monate). Das Risiko, eine Progression zu erleiden oder zu versterben, konnte unter der Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib um über 60 % gesenkt werden

(HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,59]; $p < 0,001$). Die Wirksamkeitsunterschiede zwischen den beiden Therapien zeigten sich dabei in einer frühen und langanhaltenden Separierung der Kaplan-Meier-Kurven (Abbildung 4-9). Der Vorteil von Dabrafenib + Trametinib wurde auch in der Auswertung durch die lokalen Prüfarzte bestätigt (Tabelle 4-49, Abbildung 4-10) [23, 28]. Hier zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion des Progressionsrisikos (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,24; 0,88]; $p = 0,017$).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)					
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^c					
Progressionsfreies Überleben	73	24,9 [12,9; 31,6] 44 (60,3) ^d	37	7,2 [2,8; 11,2] 26 (70,3) ^e	0,36 [0,22; 0,59] < 0,001
Progression		44 (60,3)		26 (70,3)	–
Tod		0 (0)		0 (0)	–
Beurteilung durch den Prüfarzt (ergänzend dargestellt)^c					
Progressionsfreies Überleben	73	46,0 [38,6; n.b.] 23 (31,5) ^f	37	30,8 [7,0; n.b.] 15 (40,5) ^g	0,46 [0,24; 0,88] 0,017
Progression		23 (31,5)		15 (40,5)	–
Tod		0 (0)		0 (0)	–
^a Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells ^b p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Logrank-Test ^c Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt. ^d Gründe für Zensierungen (n = 29): ohne Ereignis (n = 25), keine adäquate Erhebung mehr verfügbar (n = 1), Ereignis nach ≥ 2 fehlenden Tumorevaluationen (n = 1), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (n = 1), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 1) ^e Gründe für Zensierungen (n = 11): ohne Ereignis (n = 4), keine adäquate Erhebung mehr verfügbar (n = 2), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (n = 2), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 3) ^f Gründe für Zensierungen (n = 50): ohne Ereignis (n = 47), keine adäquate Erhebung mehr verfügbar (n = 1), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (n = 1), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 1) ^g Gründe für Zensierungen (n = 22): ohne Ereignis (n = 11), keine adäquate Erhebung mehr verfügbar (n = 5), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (n = 3), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 3) Abkürzungen: HR, Hazard Ratio; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; n.b., nicht berechenbar; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology					

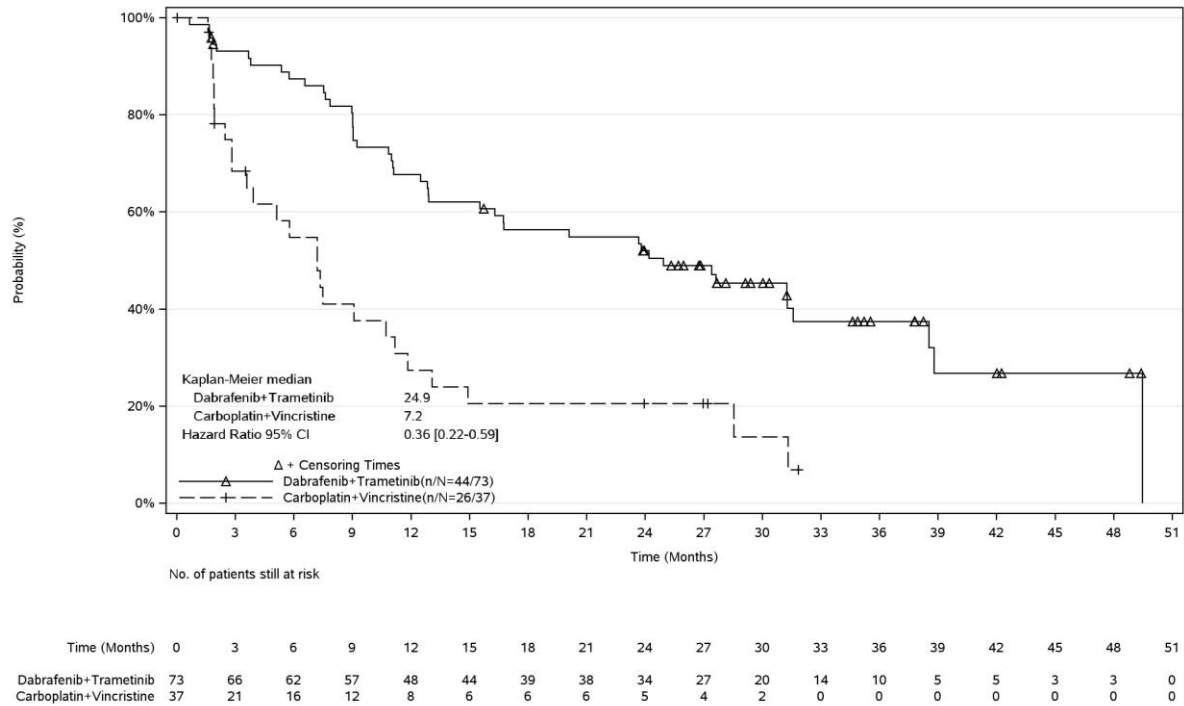


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)

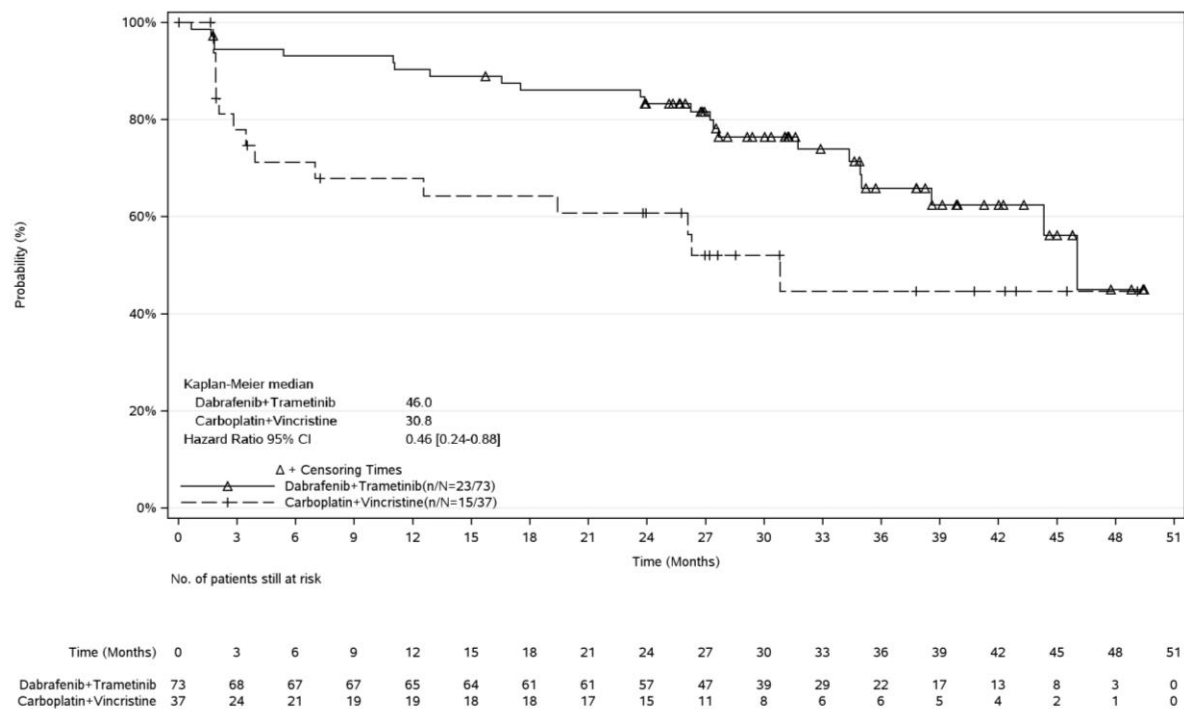


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)

Auch für das PFS wurden im Studienbericht verschiedene Sensitivitätsanalysen dargestellt. So wurde die Auswertung basierend ausschließlich auf radiografischer Evidenz bzw. unter zusätzlicher Berücksichtigung von Erhebungen nach Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie wiederholt sowie basierend auf der Evaluable Set-Population durchgeführt. Tatsächlich zeigen auch die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen weiterhin statistisch signifikante Vorteile für Dabrafenib + Trametinib und bestätigen damit die Robustheit der primären Auswertung [23, 28].

4.4.2.6.4 Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2, ergänzend dargestellt)

Beeinträchtigung durch Schmerz und Fatigue wurden in der Studie G2201 über die Pain Interference bzw. Fatigue Items der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2 erhoben [21]. Die Operationalisierung ist in der nachfolgenden Tabelle 4-50 dargestellt. Aufgrund der Validierung der verwendeten Eltern-Betreuer-Version für Patienten ab einem Alter von 5 Jahren wurden neben den Auswertungen für die Gesamtpopulation (ITT-Population) zusätzlich auch alle Analysen für die Population der Patienten ab 5 Jahren dargestellt.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Die Krankheitssymptomatik wurde über die Pain Interference^a und Fatigue^b Items der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2, jeweils mit einer Recall-Zeit von 7 Tagen, erhoben. Über die beiden Items werden Beeinträchtigung durch Schmerz und Fatigue über eine 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt. Dementsprechend können beide Items Rohwerte zwischen 1 und 5 annehmen, die nach den Vorgaben des PROMIS-Manuals [42] in T-Scores transformiert werden. Der T-Score skaliert dabei den Rohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10, wobei ein höherer T-Score mehr von dem zu messenden Konzept abbildet. Für die negativ formulierten Konzepte „Schmerzbeeinträchtigung“ und „Fatigue“ ist ein T-Score von 60 eine SD schlechter und ein T-Score von 40 eine SD besser als der Durchschnitt. Höhere Werte repräsentieren also eine stärkere Symptomatik.</p> <p>Aufgrund der geringen und zwischen den Studienarmen stark unterschiedlichen Rücklaufquoten (vgl. Tabelle 4-51) wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Betrachtet wurde dabei die folgende Operationalisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der T-Scores gegenüber Studienbeginn mittels MMRM-Analyse, bei der die Daten aller Visiten mit einem Rücklauf von mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen berücksichtigt wurden. <p>Die folgenden Operationalisierungen wurden außerdem ergänzend in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der T-Scores gegenüber Studienbeginn mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.1) • Graphische Darstellung der Veränderung der T-Scores gegenüber Studienbeginn mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.2) • Deskriptive Darstellung der T-Scores sowie der Änderung gegenüber Studienbeginn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.3). <p>Die Erhebung erfolgte an Tag 1, zu Woche 5 und Woche 8, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine</p>

<p>Krankheitsprogression vorlag, erfolgten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) weiterhin alle 16 Wochen Erhebungen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-63.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die Gesamtpopulation (ITT-Population) sowie für Patienten ab einem Alter ab 5 Jahren.</p>
<p>^a Zu bewertende Aussage in der Studie G2201: „Mein Kind hatte Schwierigkeiten zu schlafen, wenn es Schmerzen hatte“.</p> <p>^b Zu bewertende Aussage in der Studie G2201: „Mein Kind ist schnell müde geworden“.</p> <p>Abkürzungen: ITT, Intention to treat; MMRM, mixed linear model with repeated measures; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD, Standardabweichung</p>

Die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-51 dargestellt [23, 28]. Der Anteil der Patienten mit einem ausgefüllten Fragebogen lag zu Studienbeginn bei 94,5 % im Dabrafenib + Trametinib-Arm bzw. 70,3 % im Chemotherapie-Arm. Der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn sowie mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt während der Behandlungsphase oder des Post-Treatment-Follow-ups ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, betrug 86,3 % bzw. 62,2 % unter Dabrafenib + Trametinib bzw. der Kontrolle. Ein ähnliches Bild ergab sich bei Betrachtung der Patienten ab einem Alter von 5 Jahren. Da somit ein relevanter Anteil der Patienten nicht in der Analyse berücksichtigt werden konnte, der zudem zwischen den Studienarmen stark unterschiedlich war, wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

Tabelle 4-51: Rücklaufquoten für den Fragebogen PROMIS PGH-7+2

Studie Zeitpunkt ^a	Gesamtpopulation		Patienten ab 5 Jahren	
	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemo- therapie N = 37	Dabrafenib + Trametinib N = 58	Chemo- therapie N = 27
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)				
Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)				
Studienbeginn	69 (94,5)	26 (70,3)	55 (94,8)	19 (70,4)
Woche 5, Tag 1	63 (86,3)	24 (64,9)	51 (87,9)	19 (70,4)
Woche 8, Tag 1	63 (86,3)	26 (70,3)	50 (86,2)	20 (74,1)
Woche 16, Tag 1	57 (78,1)	18 (48,6)	47 (81,0)	14 (51,9)
Woche 24, Tag 1	64 (87,7)	15 (40,5)	50 (86,2)	11 (40,7)
Woche 32, Tag 1	58 (79,5)	15 (40,5)	47 (81,0)	10 (37,0)
Woche 40, Tag 1	58 (79,5)	12 (32,4)	46 (79,3)	9 (33,3)
Woche 48, Tag 1	61 (83,6)	13 (35,1)	47 (81,0)	10 (37,0)
Woche 56, Tag 1	60 (82,2)	11 (29,7)	46 (79,3)	8 (29,6)
Woche 72, Tag 1	56 (76,7)	0 (0)	45 (77,6)	0 (0)
Woche 88, Tag 1	55 (75,3)	0 (0)	43 (74,1)	0 (0)

Studie Zeitpunkt ^a	Gesamtpopulation		Patienten ab 5 Jahren	
	Dabrafenib + Trametinib N = 73	Chemo- therapie N = 37	Dabrafenib + Trametinib N = 58	Chemo- therapie N = 27
Woche 104, Tag 1	54 (74,0)	0 (0)	43 (74,1)	0 (0)
Woche 120, Tag 1	42 (57,5)	0 (0)	36 (62,1)	0 (0)
Woche 136, Tag 1	32 (43,8)	0 (0)	26 (44,8)	0 (0)
Woche 152, Tag 1	24 (32,9)	0 (0)	19 (32,8)	0 (0)
Woche 168, Tag 1	17 (23,3)	0 (0)	14 (24,1)	0 (0)
Woche 184, Tag 1	11 (15,1)	0 (0)	8 (13,8)	0 (0)
Woche 200, Tag 1	2 (2,7)	0 (0)	2 (3,4)	0 (0)
EOT	64 (87,7)	21 (56,8)	53 (91,4)	18 (66,7)
Studienbeginn sowie mindestens ein Folgezeitpunkt ^b	63 (86,3)	23 (62,2)	50 (86,2)	18 (66,7)

^a Erhebungszeitpunkte während der Behandlungsphase.

^b In die Auswertung gingen alle vorhandenen Erhebungen ein (unabhängig davon, ob sie während der Behandlungsphase oder des Post-Treatment-Follow-ups erfolgten).

Abkürzungen: EOT, end of treatment; ITT, Intention to treat; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Betrachtet wurde eine Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen mittels MMRM-Analyse, bei der die Daten aller Visiten mit einem Rücklauf von mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen berücksichtigt wurden (Tabelle 4-52). Dargestellt sind jeweils die T-Scores (siehe Tabelle 4-50), wobei höhere Werte mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik gleichzusetzen sind. Eine Verminderung der Scores gegenüber Studienbeginn zeigt folglich eine Verbesserung der Symptomatik an, eine negative Mittelwertdifferenz bedeutet einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib.

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-52 zeigen [23, 28], war bei Betrachtung der Gesamtpopulation im Studienverlauf unter Dabrafenib + Trametinib eine Verbesserung der Fatigue zu beobachten, während es im Vergleichsarm sogar zu einer Verschlechterung der Werte kam. Bei Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf der Mittelwertdifferenz ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (MD [95 %-KI]: -4,04 [-6,57; -1,51]; p = 0,002). Für Beeinträchtigung durch Schmerz zeigten sich in beiden Studienarmen nur geringfügige Änderungen gegenüber Studienbeginn, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war nicht festzustellen (MD [95 %-KI]: -0,85 [-3,40; 1,71]; p = 0,512).

Bei Betrachtung von Patienten ab einem Alter von 5 Jahren zeigte sich ein ähnliches Bild. Auch hier ergab die Auswertung der Daten einen statistisch signifikanten Vorteil für Fatigue (MD [95 %-KI]: -3,98 [-7,17; -0,78]; p = 0,015), während für Beeinträchtigung durch Schmerz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zu beobachten war (MD [95 %-KI]: -0,52 [-3,54; 2,51]; p = 0,734).

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib				Chemotherapie				Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie LS-MD [95 %-KI] ^{c,e} p-Wert ^c
	N ^a	Studien- beginn MW (SD)	N ^b	Änderung gegenüber Studienbeginn LS-MW [95 %-KI] ^{c,d}	N ^a	Studien- beginn MW (SD)	N ^b	Änderung gegenüber Studienbeginn LS-MW [95 %-KI] ^{c,d}	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)									
Beeinträchtigung durch Schmerz^f									
Gesamtpopulation	61	52,14 (7,658)	60	-1,8 [-2,99; -0,53]	23	52,64 (7,054)	23	-0,9 [-3,15; 1,33]	-0,85 [-3,40; 1,71] 0,512
Patienten ab 5 Jahren	48	51,73 (7,842)	47	-2,5 [-3,88; -1,08]	17	53,90 (6,930)	17	-2,0 [-4,64; 0,71]	-0,52 [-3,54; 2,51] 0,734
Fatigue^f									
Gesamtpopulation	61	53,30 (6,731)	60	-0,8 [-2,08; 0,42]	23	54,37 (7,981)	23	3,2 [1,01; 5,40]	-4,04 [-6,57; -1,51] 0,002
Patienten ab 5 Jahren	48	53,81 (6,747)	47	-1,0 [-2,58; 0,50]	17	54,64 (8,795)	17	2,9 [0,14; 5,74]	-3,98 [-7,17; -0,78] 0,015
<p>^a Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt während der Behandlungsphase</p> <p>^b Zahl der in die Analyse eingegangenen Patienten (Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zu Studienbeginn sowie mindestens einer weiteren Visite während der Behandlungsphase, bei der mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen den Fragebogen ausgefüllt hatten)</p> <p>^c Änderung gegenüber Studienbeginn (LS-MW) und Effektschätzer (LS-MD) mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen sowie p-Wert aus einem linearen gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit dem Baseline-Wert, der Visite, der Behandlung sowie der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte. In die Analyse gingen die Daten aller Visiten während der Behandlungsphase (einschließlich der EOT-Visite) ein, bei denen mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen den Fragebogen ausgefüllt hatten. Das Ergebnis ist als Effekt über alle diese Visiten zu interpretieren.</p> <p>^d Eine negative Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung.</p> <p>^e Ein negativer Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.</p> <p>^f PROMIS-Werte werden als T-Scores dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.</p> <p>Abkürzungen: EOT, end of treatment; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LS, Least Squares; MD, Mittelwertdifferenz; MMRM, mixed linear model with repeated measures; MW, Mittelwert; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD, Standardabweichung</p>									

4.4.2.6.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2, ergänzend dargestellt)

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie G2201 über den Global Health Score der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2 erhoben [21]. Die Operationalisierung ist in Tabelle 4-53 dargestellt. Wie bei der Krankheitssymptomatik erfolgte die Auswertung sowohl für die Gesamtpopulation als auch für Patienten ab 5 Jahren.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde über die Global Health Skala (PGH-7) der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2 mit einer Recall-Zeit von 7 Tagen erhoben. Über die 7 Items der PGH-7-Skala werden allgemeine Gesundheit und Lebensqualität sowie physische, soziale und mentale Gesundheit des Kindes auf einer 5-Punkte-Likert-Skala abgefragt. Durch Addition der Werte der 7 Items ergibt sich ein Global Health Score, der dementsprechend Rohwerte zwischen 5 und 35 annehmen kann und nach den Vorgaben des PROMIS-Manuals [42] in einen T-Score transformiert wird. Der T-Score skaliert dabei den Rohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10, wobei ein höherer T-Score mehr von dem zu messenden Konzept repräsentiert. Für ein positiv formuliertes Konzept wie den Global Health Score ist ein T-Score von 60 eine SD besser und ein T-Score von 40 eine SD schlechter als der Durchschnitt. Höhere Werte sind damit gleichbedeutend mit einer besseren Gesundheit bzw. Lebensqualität.</p> <p>Aufgrund der geringen und zwischen den Studienarmen stark unterschiedlichen Rücklaufquoten (vgl. Tabelle 4-51) wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Betrachtet wurde dabei die folgende Operationalisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der T-Scores gegenüber Studienbeginn mittels MMRM-Analyse, bei der die Daten aller Visiten mit einem Rücklauf von mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen berücksichtigt wurden. <p>Die folgenden Operationalisierungen wurden außerdem ergänzend in Anhang 4-G dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der T-Scores gegenüber Studienbeginn mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.1) • Graphische Darstellung der Veränderung der T-Scores gegenüber Studienbeginn mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.2) • Deskriptive Darstellung der T-Scores sowie der Änderung gegenüber Studienbeginn zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.3). <p>Die Erhebung erfolgte an Tag 1, zu Woche 5 und Woche 8, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) weiterhin alle 16 Wochen Erhebungen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-63.</p> <p>Die Auswertung erfolgte für die Gesamtpopulation (ITT-Population) sowie für Patienten ab einem Alter ab 5 Jahren.</p>
<p>Abkürzungen: ITT, Intention to treat; MMRM, mixed linear model with repeated measures; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD, Standardabweichung</p>	

Die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-51 dargestellt [23, 28]. Da der Anteil der Patienten, für die zu Studienbeginn sowie zu mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt ein ausgefüllter Fragebogen vorlag, im Vergleichsarm nur im Bereich von 60 % lag, wurden die Ergebnisse des FACT-BMT nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

Betrachtet wurde eine Auswertung auf Basis von Mittelwertdifferenzen mittels MMRM-Analyse, bei der die Daten aller Visiten mit einem Rücklauf von mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen berücksichtigt wurden (Tabelle 4-54). Dargestellt sind jeweils die T-Scores (siehe Tabelle 4-53), wobei höhere Werte mit einer besseren Gesundheit bzw. Lebensqualität des Kindes gleichzusetzen sind. Demgemäß zeigt eine Zunahme der Scores gegenüber Studienbeginn eine verbesserte Gesundheit bzw. Lebensqualität und eine positive Mittelwertdifferenz einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.

Wie in Tabelle 4-54 dargestellt [23, 28], zeigte sich für den Global Health Score in der Gesamtpopulation unter Dabrafenib + Trametinib im Studienverlauf eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn, während es im Vergleichsarm sogar zu einer Verschlechterung der Werte kam. Bei Vergleich der Behandlungsgruppen basierend auf der Mittelwertdifferenz ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (MD [95 %-KI]: 7,14 [3,58; 10,70]; $p < 0,001$). Auch bei Betrachtung von Patienten ab 5 Jahren zeigte sich ein ähnliches Bild mit statistisch signifikantem Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (MD [95 %-KI]: 7,88 [3,55; 12,20]; $p < 0,001$).

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ergänzend dargestellt)

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib				Chemotherapie				Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie LS-MD [95 %-KI] ^{c,e} p-Wert ^c
	N ^a	Studien- beginn MW (SD)	N ^b	Änderung gegenüber Studienbeginn LS-MW [95 %-KI] ^{c,d}	N ^a	Studien- beginn MW (SD)	N ^b	Änderung gegenüber Studienbeginn LS-MW [95 %-KI] ^{c,d}	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; ITT-Population)									
Global Health Score^f									
Gesamtpopulation	61	42,67 (10,068)	60	2,0 [0,23; 3,75]	23	42,89 (10,502)	23	-5,2 [-8,24; -2,06]	7,14 [3,58; 10,70] < 0,001
Patienten ab 5 Jahren	48	42,97 (9,966)	47	1,6 [-0,47; 3,70]	17	43,89 (10,876)	17	-6,3 [-10,05; -2,47]	7,88 [3,55; 12,20] < 0,001
<p>^a Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zu Studienbeginn und mindestens einem weiteren Erhebungszeitpunkt während der Behandlungsphase</p> <p>^b Zahl der in die Analyse eingegangenen Patienten (Patienten mit ausgefülltem Fragebogen zu Studienbeginn sowie mindestens einer weiteren Visite während der Behandlungsphase, bei der mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen den Fragebogen ausgefüllt hatten)</p> <p>^c Änderung gegenüber Studienbeginn (LS-MW) und Effektschätzer (LS-MD) mit zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen sowie p-Wert aus einem linearen gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit dem Baseline-Wert, der Visite, der Behandlung sowie der Interaktion zwischen Behandlung und Visite als feste Effekte. In die Analyse gingen die Daten aller Visiten während der Behandlungsphase (einschließlich der EOT-Visite) ein, bei denen mindestens 10 Patienten in beiden Studienarmen den Fragebogen ausgefüllt hatten. Das Ergebnis ist als Effekt über alle diese Visiten zu interpretieren.</p> <p>^d Eine positive Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung.</p> <p>^e Ein positiver Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.</p> <p>^f PROMIS-Werte werden als T-Scores dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.</p> <p>Abkürzungen: EOT, end of treatment; ITT, Intention to treat; KI, Konfidenzintervall; LS, Least Squares; MD, Mittelwertdifferenz; MMRM, mixed linear model with repeated measures; MW, Mittelwert; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD, Standardabweichung</p>									

4.4.2.6.6 Verträglichkeit

Die Operationalisierung des Endpunktes „Verträglichkeit“ ist in der nachfolgenden Tabelle 4-55 dargestellt.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Für die Nutzenbewertung wurden die folgenden Operationalisierungen herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten von UE^a: <ul style="list-style-type: none"> - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) - SUE - Abbrüche wegen UE • Spezifische UE^b: <ul style="list-style-type: none"> - Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE^c) - Diarrhö (PT, schwere UE^c) - Obstipation (PT, UE) - Übelkeit (PT, UE) - Erbrechen (PT, UE) - Appetit vermindert (PT, UE) - Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE) - Alopezie (PT, UE) - Fieber (PT, UE) - Fieber (PT, SUE) - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE) - Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE^c) - Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE^c) - Periphere motorische Neuropathie (PT, UE) - Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE) - Schmerzen im Kiefer (PT, UE) - Angst (PT, UE) - Rhinorrhö (PT, UE) - Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE^c) <p>Betrachtet wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten von UE. Diese war definiert als die Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zum ersten Auftreten eines UE. Falls kein Ereignis auftrat, wurde die Beobachtungszeit zum frühesten der folgenden Zeitpunkte zensiert: dem Tod, dem Ende der Behandlungsphase^d, dem Datenschnitt bzw. dem Rückzug der Einwilligungserklärung.</p> <p>Die folgenden Operationalisierungen wurden ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Time-to-Event-Analyse zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads^a • Time-to-Event-Analysen zu unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT: <ul style="list-style-type: none"> - UE nach SOC und PT^e (Anhang 4-G, Abschnitt 2.1.1) - Schwere UE^c nach SOC und PT^f (Anhang 4-G, Abschnitt 2.1.2) - SUE nach SOC und PT^f (Anhang 4-G, Abschnitt 2.1.3) • Time-to-Event-Analysen zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI): <ul style="list-style-type: none"> - UE von besonderem Interesse (Anhang 4-G, Abschnitt 2.2.1)

- Schwere UE^c von besonderem Interesse (Anhang 4-G, Abschnitt 2.2.2)
- SUE von besonderem Interesse (Anhang 4-G, Abschnitt 2.2.3)
- Kaplan-Meier-Kurven für die Auswertung spezifischer UE:
 - UE nach SOC und PT (Anhang 4-G, Abschnitte 2.3.1 bis 2.3.6)
 - AESI (Anhang 4-G, Abschnitte 2.3.7 bis 2.3.9)
- Deskriptive Darstellung der Abbrüche wegen UE nach SOC und PT (Anhang 4-G, Abschnitt 2.4)

Die Patienten wurden kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Behandlung hinsichtlich unerwünschter Ereignisse überwacht. Diese wurden mit Hilfe von MedDRA (Version 26.0) kodiert und nach CTCAE (Version 4.03) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-63.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der Sicherheitspopulation.

^a Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads wurde ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz enthalten sind.

^b ausgewählt aus den Auswertungen zu UE nach SOC und PT sowie AESI (siehe Abschnitt 4.4.2.5.1 für eine detaillierte Beschreibung der Vorgehensweise bei der Auswahl)

^c operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^d Die Behandlungsphase („on treatment period“) war definiert als Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation. Bei Cross-over-Patienten, die die Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib innerhalb von 30 Tage nach der letzten Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation begannen, war das Ende der Behandlungsphase definiert als der Tag vor der ersten Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib.

^e Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.

^f Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.

Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; CMQ, Customized MedDRA Query; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Die Evaluation von UE erfolgte anhand der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation) [21, 23]. Dabei wurden alle UE, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis auftraten, mit Hilfe der MedDRA-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt. Eine Progression der Tumorerkrankung wurde nicht als UE gewertet und dokumentiert [21, 23].

Die mediane Behandlungsdauer mit Dabrafenib bzw. Trametinib war mit 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen deutlich länger als die mediane Behandlungsdauer mit Carboplatin (54,0 Wochen) bzw. Vincristin (48,0 Wochen) [23]. In Übereinstimmung mit den Vorgaben der Dossiervorlage in Abschnitt 4.3.1.3.1 wurde deshalb für alle Operationalisierungen eine Auswertung der Zeit bis zum ersten UE mit Hilfe von Time-to-Event-Analysen durchgeführt [28]. Für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven nachfolgend in den Abbildungen auf S. 135 bis S. 136 dargestellt. Für die spezifischen UE finden sich die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven in Anhang 4-G (Abschnitt 2.3) [28].

4.4.2.6.6.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Wie die Ergebnisse der Sicherheitsanalyse der G2201-Studie in Tabelle 4-56 zeigen [23, 28], wurde bei allen Patienten in den beiden Studienarmen über mindestens ein UE während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet. Für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95 %-KI]: 0,79 [0,52; 1,20]; $p = 0,279$).

Allerdings traten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) trotz der erheblich längeren Expositionszeit mit der Studienmedikation im Dabrafenib + Trametinib-Arm deutlich seltener auf als im Chemotherapie-Arm (53,4 % vs. 93,9 %). Dementsprechend ergab sich bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE ein statistisch signifikanter Vorteil für die Dabrafenib + Trametinib-Therapie (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,29]; $p < 0,001$). Die mediane Zeit bis zum ersten schweren UE betrug 28,6 Monate im Dabrafenib + Trametinib-Arm, aber nur 1,0 Monate im Chemotherapie-Arm. Ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib zeigte sich außerdem für Abbrüche aufgrund von UE (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,50]; $p < 0,001$). Auch hier war der Vorteil von Dabrafenib + Trametinib bereits bei Betrachtung der naiven Proportionen ersichtlich: So war der Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund von UE beendeten, im Chemotherapie-Arm mit 24,2 % mehr als viermal so hoch wie im Dabrafenib + Trametinib-Arm (5,5 %).

Die Häufigkeit von SUE war unter Dabrafenib + Trametinib und der Chemotherapie vergleichbar (46,6 % vs. 42,4 %). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen war nicht zu beobachten (HR [95 %-KI]: 0,68 [0,35; 1,30]; $p = 0,235$).

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; Sicherheitspopulation)					
UE (ergänzend dargestellt)	73	0,3 [0,2; 0,4] 73 (100)	33	0,1 [0,1; 0,1] 33 (100)	0,79 [0,52; 1,20] 0,279
Schwere UE (CTCAE- Grad ≥ 3)	73	28,6 [10,1; n.b.] 39 (53,4)	33	1,0 [0,7; 1,7] 31 (93,9)	0,16 [0,09; 0,29] < 0,001
SUE	73	43,5 [13,9; n.b.] 34 (46,6)	33	9,7 [3,1; n.b.] 14 (42,4)	0,68 [0,35; 1,30] 0,235
Abbrüche wegen UE	73	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (5,5)	33	n.e. [11,3; n.b.] 8 (24,2)	0,13 [0,03; 0,50] < 0,001
^a Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells ^b p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Logrank-Test Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis					

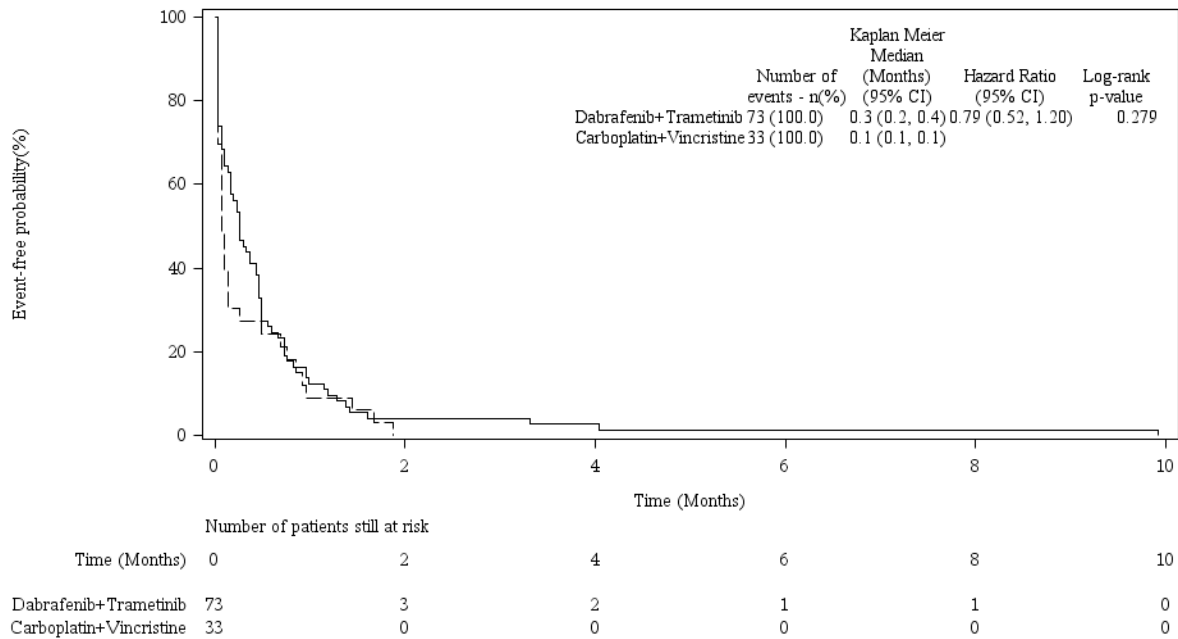


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurven für unerwünschte Ereignisse aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation)

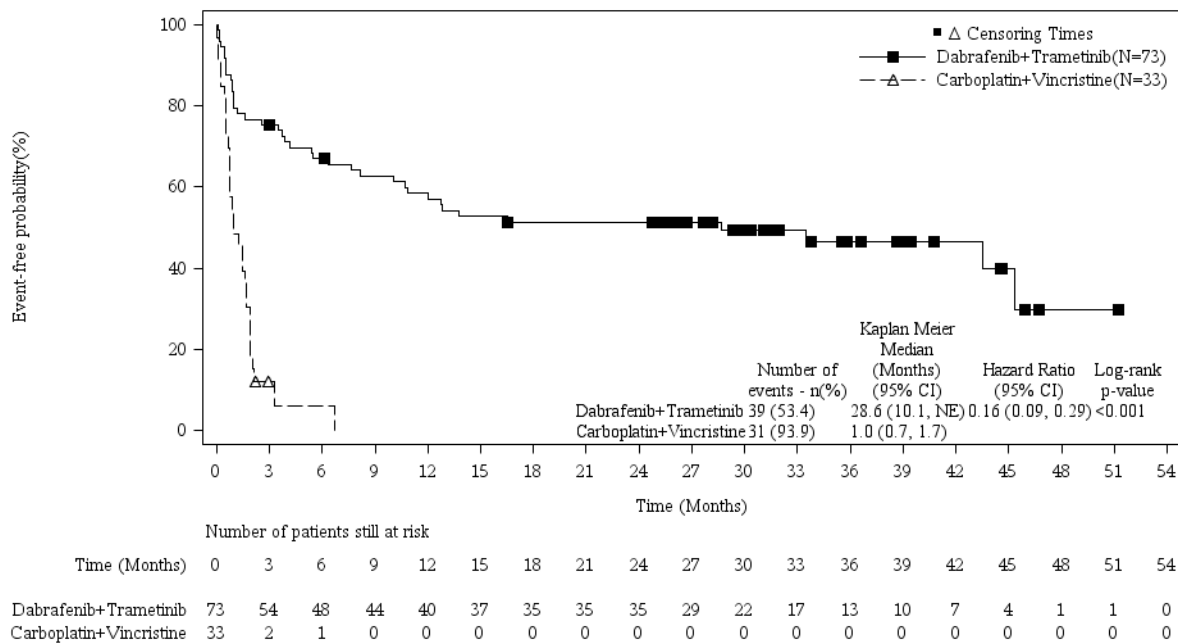


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurven für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation)

Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

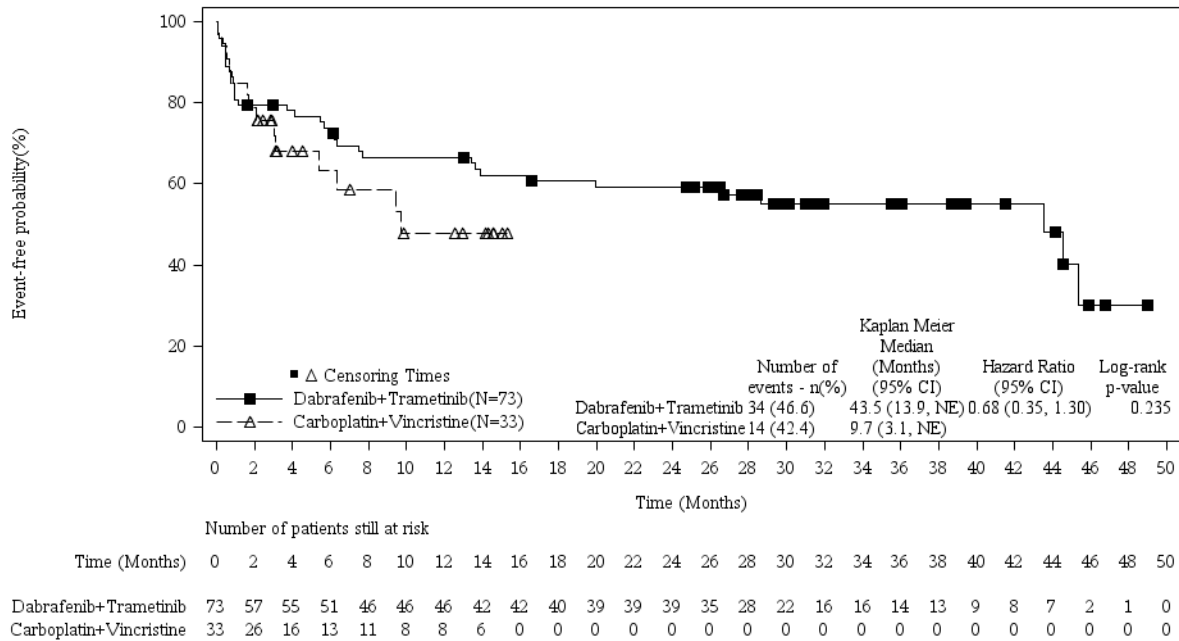


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurven für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation)

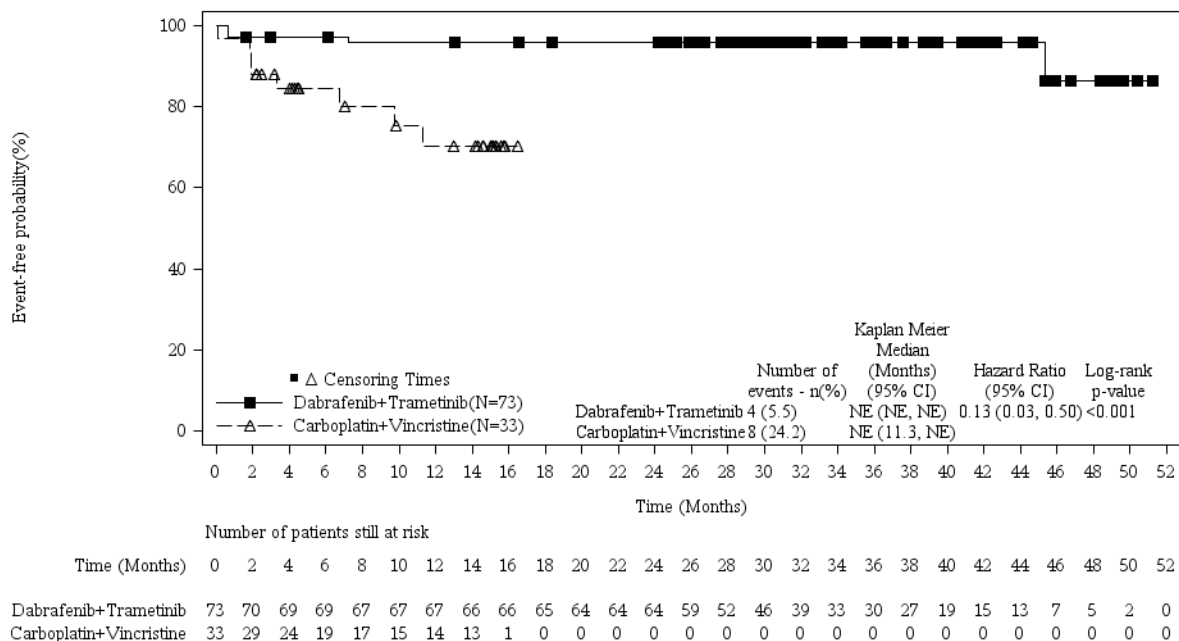


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurven für Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28.04.2023; Sicherheitspopulation)

4.4.2.6.6.2 Spezifische unerwünschte Ereignisse

Um auch eventuelle spezifische Nebenwirkungen der eingesetzten Therapien zu erfassen, wurden neben den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse auch umfangreiche Analysen zu

einzelnen SOC und PT sowie UE von besonderem Interesse (AESI) vorgelegt (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 2) [23, 28]. Auch die Betrachtung dieser Ereignisse ergab nahezu ausschließlich Vorteile für die Dabrafenib + Trametinib-Therapie. Für die Aussagen zum Zusatznutzen wurde gemäß der Methodik von IQWiG und G-BA eine Auswahl spezifischer UE herangezogen (siehe Abschnitt 4.4.2.5.1 für eine detaillierte Beschreibung der Vorgehensweise bei der Auswahl). Eine Übersicht über die Ergebnisse der ausgewählten spezifischen UE findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-57.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Spezifische unerwünschte Ereignisse

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023; Sicherheitspopulation)					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ^c) Darin enthalten:	73	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (9,6)	33	n.e. [1,9; n.b.] 15 (45,5)	0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001
Anämie (PT, schwere UE ^c)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 8 (24,2)	– ^d p < 0,001
Neutropenie (PT, schwere UE ^c)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 7 (9,6)	33	n.e. [3,3; n.b.] 10 (30,3)	0,21 [0,08; 0,58] p = 0,001
Thrombozytopenie (PT, schwere UE ^c)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (12,1)	– ^d p < 0,001
Diarrhö (PT, schwere UE ^c)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (6,1)	– ^d p = 0,017
Obstipation (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 10 (13,7)	33	n.e. [1,7; n.b.] 12 (36,4)	0,22 [0,09; 0,53] p < 0,001
Übelkeit (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 21 (28,8)	33	4,2 [0,3; n.b.] 17 (51,5)	0,31 [0,16; 0,60] p < 0,001
Erbrechen (PT, UE)	73	n.e. [30,0; n.b.] 27 (37,0)	33	4,2 [1,9; n.b.] 17 (51,5)	0,47 [0,25; 0,88] p = 0,016
Appetit vermindert (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (5,5)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 8 (24,2)	0,14 [0,04; 0,54] p < 0,001
Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)	73	1,9 [1,0; 4,3] 58 (79,5)	33	12,6 [9,7; n.b.] 12 (36,4)	2,66 [1,42; 4,99] p = 0,002
Alopezie (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (2,7)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 9 (27,3)	0,07 [0,02; 0,34] p < 0,001
Fieber (PT, UE)	73	3,3 [1,5; 9,7] 55 (75,3)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 6 (18,2)	4,36 [1,86; 10,18] p < 0,001
Fieber (PT, SUE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 12 (16,4)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 6 (18,2)	0,55 [0,19; 1,56] p = 0,258

Studie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib		Chemotherapie		Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie HR ^a [95 %-KI] p-Wert ^b
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 5 (15,2)	– ^d p < 0,001
Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE ^c)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (1,4)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (6,1)	– ^d p = 0,017
Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE ^c)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (6,1)	– ^d p = 0,019
Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 5 (15,2)	– ^d p < 0,001
Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 0 (0)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 6 (18,2)	– ^d p < 0,001
Schmerzen im Kiefer (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (1,4)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 6 (18,2)	– ^d p < 0,001
Angst (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 1 (1,4)	33	n.e. [13,3; n.b.] 5 (15,2)	– ^d p < 0,001
Rhinorrhö (PT, UE)	73	n.e. [n.b.; n.b.] 2 (2,7)	33	n.e. [n.b.; n.b.] 4 (12,1)	0,08 [0,01; 0,77] p = 0,006
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE ^c)	73	– ^e 0 (0)	33	– ^e 0 (0)	– ^e

^a Schätzung des Hazard Ratios mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells
^b p-Wert basierend auf einem zweiseitigen Logrank-Test
^c operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
^d Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar
^e nicht berechnet

Abkürzungen: CMQ, Customized MedDRA Query; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Bei der Auswertung der Zeit bis zum ersten Ereignis zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Dabrafenib + Trametinib für schwere UE der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“. Gegenüber der Chemotherapie konnte das Risiko für das Auftreten von schweren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems unter Dabrafenib + Trametinib um 87 % reduziert werden (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,05; 0,33]; p < 0,001). Während bei 45,5 % der Patienten im Chemotherapie-Arm über mindestens ein derartiges Ereignis berichtet wurde, war dies lediglich bei 9,6 % der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm der Fall. Dabei traten sowohl Neutropenien als auch Anämien und Thrombozytopenien unter der Chemotherapie häufiger auf als unter Dabrafenib + Trametinib.

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib ergaben sich außerdem für die folgenden spezifischen UE der CTCAE-Grade ≥ 3 : den PT „Diarrhö“ (0 % vs. 6,1 %²⁷; $p = 0,017$), die CMQ „Überempfindlichkeitsreaktion“ (1,4 % vs. 6,1 %²⁷; $p = 0,017$) sowie die SOC „Erkrankungen des Gefäßsystems“ (0 % vs. 6,1 %²⁷; $p = 0,019$).

Darüber hinaus zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib für die folgenden PT jeglichen Schweregrads: „Obstipation“ (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,09; 0,53]; $p < 0,001$), „Übelkeit“ (HR [95 %-KI]: 0,31 [0,16; 0,60]; $p < 0,001$), „Erbrechen“ (HR [95 %-KI]: 0,47 [0,25; 0,88]; $p = 0,016$), „Appetit vermindert“ (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,04; 0,54]; $p < 0,001$), „Alopezie“ (HR [95 %-KI]: 0,07 [0,02; 0,34]; $p < 0,001$), „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ (0 % vs. 15,2 %²⁷; $p < 0,001$), „Periphere motorische Neuropathie“ (0 % vs. 15,2 %²⁷; $p < 0,001$), „Periphere sensorische Neuropathie“ (0 % vs. 18,2 %²⁷; $p < 0,001$), „Schmerzen im Kiefer“ (1,4 % vs. 18,2 %²⁷; $p < 0,001$), „Angst“ (1,4 % vs. 15,2 %²⁷; $p < 0,001$) und „Rhinorrhö“ (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,01; 0,77]; $p = 0,006$).

Dagegen traten lediglich Ereignisse der CMQ „Toxizität mit Bezug zur Haut“ sowie des PT „Fieber“ unter Dabrafenib + Trametinib früher auf als unter der Chemotherapie (HR [95 %-KI]: 2,66 [1,42; 4,99]; $p = 0,002$ bzw. HR [95 %-KI]: 4,36 [1,86; 10,18]; $p < 0,001$). Allerdings waren die berichteten Ereignisse überwiegend vom Schweregrad 1 oder 2 und konnten durch symptomorientierte Supportivmaßnahmen und eventuelle Dosismodifikationen bzw. kurzzeitige Therapieunterbrechungen gut kontrolliert werden [23]. Schwerwiegendes Fieber war unter Dabrafenib + Trametinib trotz der deutlich längeren Behandlungsdauer sogar seltener als unter der Chemotherapie (16,4 % vs. 18,2 %; HR [95 %-KI]: 0,55 [0,19; 1,56]; $p = 0,258$). Demgemäß beendeten lediglich 2 Patienten aufgrund von Fieber die Dabrafenib + Trametinib-Therapie. UE mit Bezug zur Haut führten bei keinem der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm zum Therapieabbruch [23].

Um ein möglicherweise gehäuftes Auftreten von Zweitneoplasien unter der Dabrafenib + Trametinib zu erfassen, wurden gemäß der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA bei der Nutzenbewertung von Dabrafenib + Trametinib bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms [71, 72] außerdem schwere UE der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ betrachtet. So kann es unter der Therapie mit BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib zum Auftreten von sekundären kutanen Neoplasien, insbesondere von Plattenepithelkarzinomen der Haut, Keratoakanthomen und Papillomen, kommen [74, 75]. Ursache hierfür ist vermutlich die paradoxe Aktivierung des MAPK-Signalwegs in BRAF-Wildtyp-Zellen [76-79]. Durch den gleichzeitigen Einsatz des MEK-Inhibitors Trametinib kann diese wieder gehemmt und die übermäßige Proliferation von Keratinozyten und Melanozyten verhindert werden [74, 75, 81]. Tatsächlich trat in der Studie G2201 bei keinem der Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm ein schweres UE der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen“ auf (Tabelle 4-57).

²⁷ Angegeben sind die Ereignisanteile unter Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie. Die Effektschätzung (Hazard Ratio) ist in der vorliegenden Datensituation nicht sinnvoll interpretierbar.

4.4.2.6.6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit

Die Ergebnisse der G2201-Studie bestätigen die gute Verträglichkeit der Dabrafenib-Trametinib-Kombination, die bereits aus umfangreichen klinischen Studien in verschiedenen Indikationen bei erwachsenen Patienten bekannt ist [82-86].

Gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin konnte ein klarer Vorteil von Dabrafenib + Trametinib in Bezug auf die untersuchten UE-Endpunkte nachgewiesen werden. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib zeigten sich sowohl für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch für die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE. Auch bei Betrachtung einzelner spezifischer UE ergaben sich nahezu ausschließlich Vorteile für die Dabrafenib + Trametinib-Therapie, u.a. hinsichtlich Myelosuppression, gastrointestinaler Toxizität, Hypersensibilität, Neurotoxizität und Haarausfall, die die typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie darstellen. In allen Fällen traten die betrachteten Ereignisse dabei trotz der längeren Expositionszeit im Dabrafenib + Trametinib-Arm deutlich seltener auf als im Chemotherapie-Arm.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Dabrafenib + Trametinib zeigte sich lediglich für Fieber (PT) und Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ), die bekannte und gut handhabbare Nebenwirkungen der Dabrafenib + Trametinib-Therapie darstellen. Neue oder unerwartete Sicherheitsprobleme bei pädiatrischen Patienten ergaben sich weder aus der Studie G2201 noch aus gepoolten Sicherheitsdaten, die neben der Studie G2201 auch Ergebnisse aus einarmigen klinischen Studien zu Dabrafenib + Trametinib einschlossen und eine Expositionszeit von mehr als 260 Patientenjahren abbilden [87].

Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin.

4.4.2.6.7 Subgruppenanalysen

Für den primären Endpunkt, die Gesamtansprechrage erhoben durch zentrales unabhängiges Review, wurde eine a priori geplante Subgruppenanalyse nach dem folgenden Merkmal dargestellt:

- Radiografische Progression als Indikation für die Behandlung (ja vs. nein).

Auf die Darstellung der ebenfalls für den primären Endpunkt geplanten Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „Makroskopische Totalresektion (ja vs. nein)“ wurde dagegen verzichtet, da die Subgruppe der Patienten mit makroskopischer Totalresektion lediglich 2 Patienten umfasste.

Für sicherheitsrelevante Endpunkte (jegliche UE, schwere UE und SUE jeweils als Gesamtrate sowie – bei statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation – auch nach SOC und PT) wurden außerdem a priori geplante Subgruppenanalysen nach dem folgenden Merkmal dargestellt:

- Alter (< 6 Jahre vs. 6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre).

Subgruppenanalysen wurden dabei nur dann durchgeführt, wenn in mindestens einer der Subgruppen ≥ 10 Ereignisse zu beobachten waren. Für Auswertungen, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen bzw. auch für die Gesamtpopulation nur ergänzend dargestellt wurden, wurden keine Subgruppenanalysen vorgenommen.

Eine Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-58.

Tabelle 4-58: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Radiografische Progression als Indikation für die Behandlung (ja vs. nein)	Alter (< 6 Jahre vs. 6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
G2201 (Datenschnitt: 23. August 2021)		
Morbidität		
Tumoransprechen		
Gesamtansprechrates (ORR) ^a	•	n.d.
Verträglichkeit		
Gesamtraten von UE		
UE	n.d.	•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n.d.	•
SUE	n.d.	•
UE nach SOC und PT^b		
UE nach SOC und PT	n.d.	•
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT	n.d.	•
SUE nach SOC und PT	n.d.	n.d. ^c
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.</p> <p>^a erhoben durch zentrales unabhängiges Review gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG)</p> <p>^b Durchführung von Subgruppenanalysen nur bei statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation</p> <p>^c nicht durchgeführt, da bei keinem SOC bzw. PT mit ≥ 10 Ereignissen in mindestens einer Subgruppe eine statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation vorlag</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; LGG, low-grade glioma; n.d., nicht durchgeführt; ORR, overall response rate; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>		

In der nachfolgenden Tabelle 4-59 sind die Interaktions-p-Werte für die durchgeführten Subgruppenanalysen dargestellt. Für keinen der durchgeführten Interaktionstests ergab sich eine statistisch signifikante Interaktion. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen wurden

deshalb nicht im Detail betrachtet, sondern – gemäß den Vorgaben der Dossievorlage – ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiermoduls dargestellt (Abschnitte 3 und 4).

Tabelle 4-59: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt ^a	Interaktionstest (p-Wert)	
	Radiografische Progression als Indikation für die Behandlung (ja vs. nein)	Alter (< 6 Jahre vs. 6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
G2201 (Datenschnitt: 23. August 2021)		
Tumoransprechen^b		
Gesamtansprechrates (ORR) ^c	0,481	n.d.
Gesamtraten von UE^d		
UE	n.d.	0,527
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	n.d.	0,817
SUE	n.d.	0,218
UE nach SOC und PT^d		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	n.d.	0,749
PT: Anämie	n.d.	0,715
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	n.d.	0,309
PT: Übelkeit	n.d.	0,784
PT: Erbrechen	n.d.	0,085
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.d.	n.d. ^e
PT: Fieber	n.d.	0,663
SOC: Untersuchungen	n.d.	0,695
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	n.d.	0,261
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	n.d.	0,236
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.d.	0,701
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.d.	0,882
PT: Trockene Haut	n.d.	1,000
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT^d		
SOC: Untersuchungen	n.d.	0,547

Studie Endpunkt ^a	Interaktionstest (p-Wert)	
	Radiografische Progression als Indikation für die Behandlung (ja vs. nein)	Alter (< 6 Jahre vs. 6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre)
<p>^a Dargestellt sind ausschließlich Ergebnisse zu Endpunkten, bei denen in mindestens einer der Subgruppen ≥ 10 Ereignisse zu beobachten waren sowie (bei UE nach SOC und PT) ein statistisch signifikantes Ergebnis in der Gesamtpopulation vorlag.</p> <p>^b Interaktions-p-Wert basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>^c erhoben durch zentrales unabhängiges Review gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG)</p> <p>^d Interaktions-p-Wert basierend auf einer Erweiterung des Cox-Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable</p> <p>^e nicht durchgeführt, da keine statistische Signifikanz in der Gesamtpopulation</p> <p>Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; LGG, low-grade glioma; n.d., nicht durchgeführt; ORR, overall response rate; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>		

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-59 zeigen, lassen sich aus den durchgeführten Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine Interaktion zwischen dem Behandlungseffekt und dem jeweiligen Subgruppenmerkmal ableiten. Der Vorteil von Dabrafenib + Trametinib hinsichtlich des Tumoransprechens zeigte sich unabhängig davon, ob eine radiografische Progression die Indikation für die Behandlung darstellte. Auch Hinweise auf ein unterschiedliches Sicherheitsprofil von Dabrafenib + Trametinib in den verschiedenen Altersgruppen ergaben sich nicht.

4.4.2.6.8 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Bewertung beruht auf dem randomisierten Teil der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie G2201, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren mit BRAF-V600-Mutation-positivem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie untersucht wurden. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten eine Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin, die die Standardbehandlung in der vorliegenden Therapiesituation in Deutschland darstellt [4, 9].

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 28. April 2023 nach einem medianen Follow-up von 39,0 Monaten. Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sie sich wie folgt zusammenfassen:

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war ein Patient (2,7 %) im Chemotherapie-Arm verstorben, im Dabrafenib + Trametinib-Arm waren keine Todesfälle zu verzeichnen. Auf Basis dieser noch vorläufigen Ergebnisse ergab sich kein Überlebensvorteil für einen der beiden Studienarme ($p = 0,134^{28}$). Berücksichtigt werden muss jedoch, dass 32,4 % der Patienten im Kontrollarm auf die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib gewechselt waren („Cross-over“), weshalb von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib auszugehen ist.

Tumoransprechen

Die Evaluation des Tumoransprechens erfolgte anhand der RANO-LGG-Kriterien, die neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden berücksichtigen.

Für die Gesamtansprechrates (ORR) und die klinische Nutzenrate (CBR) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib. In der Auswertung durch das zentrale unabhängige Review betrug die ORR 54,8 % im Dabrafenib + Trametinib-Arm, aber nur 16,2 % im Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 3,38 [1,58; 7,24]; $p < 0,001$), die CBR lag bei 86,3 % unter Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zu 43,2 % unter der Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,36; 2,92]; $p < 0,001$). Auch in der Beurteilung durch die Prüfarzte waren sowohl ORR als auch CBR mit 58,9 % (vs. 18,9 %) und 91,8 % (vs. 56,8 %) unter Dabrafenib + Trametinib statistisch signifikant höher als unter der Chemotherapie (RR [95 %-KI]: 3,11 [1,56; 6,23]; $p < 0,001$ bzw. RR [95 %-KI]: 1,62 [1,21; 2,16]; $p < 0,001$).

Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen für die Zeit bis zum Ansprechen bestätigen die Überlegenheit von Dabrafenib + Trametinib. Sowohl in der Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review als auch bei der Auswertung durch den Prüfarzt ergab sich ein statistisch

²⁸ Effektschätzung (Hazard Ratio) nicht sinnvoll interpretierbar

signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 3,84 [1,63; 9,07]; $p < 0,001$ bzw. HR [95 %-KI]: 3,59 [1,61; 7,99]; $p < 0,001$).

Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei der Auswertung gemäß zentralem unabhängigem Review unter Dabrafenib + Trametinib bei 30,0 Monaten. Im Kontrollarm betrug sie 19,4 Monate, allerdings ist die Schätzung aufgrund der geringen Zahl der Patienten, die unter der Chemotherapie überhaupt ein Ansprechen erreichten, nur wenig aussagekräftig.

Progressionsfreies Überleben

Für das PFS, beurteilt mittels RANO-LGG-Kriterien, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Dabrafenib + Trametinib. Nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review war das mediane PFS unter Dabrafenib + Trametinib mehr als dreimal so lange wie unter der Kontrolle (24,9 Monate vs. 7,2 Monate). Dies entspricht einer Reduktion des Progressionsrisikos unter Dabrafenib + Trametinib um über 60 % (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,59]; $p < 0,001$). Auch die Auswertung durch den Prüfarzt bestätigte die klare Überlegenheit der Dabrafenib + Trametinib-Therapie (HR [95 %-KI]: 0,46 [0,24; 0,88]; $p = 0,017$).

Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (ergänzend dargestellt)

Die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen erfolgte in der Studie G2201 mit Hilfe der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2. Dieser enthält die aus 7 Items bestehende Global Health-Skala PGH-7 zur allgemeinen Gesundheit/Lebensqualität sowie zwei Einzel-Items zur Beeinträchtigung durch Schmerz und Fatigue. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse lediglich ergänzend dargestellt. Basierend auf der Auswertung der stetigen Daten zeigten sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib sowohl für Fatigue als auch für den Global Health Score (MD [95 %-KI]: -4,04 [-6,57; -1,51]; $p = 0,002$ bzw. MD [95 %-KI]: 7,14 [3,58; 10,70]; $p < 0,001$). Für Beeinträchtigung durch Schmerz war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (MD [95 %-KI]: -0,85 [-3,40; 1,71]; $p = 0,512$).

Verträglichkeit

Da die mediane Behandlungsdauer mit Dabrafenib bzw. Trametinib mit 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen deutlich länger war als mit Carboplatin (54,0 Wochen) bzw. Vincristin (48,0 Wochen), wurden für alle Operationalisierungen Time-to-Event-Analysen durchgeführt.

Wie die Ergebnisse dieser Analysen belegen, konnte gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin ein klarer Vorteil von Dabrafenib + Trametinib in Bezug auf die untersuchten UE-Endpunkte nachgewiesen werden. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib zeigten sich sowohl für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch für die Gesamtrate der Abbrüche wegen UE (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,29]; $p < 0,001$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,50]; $p < 0,001$). Trotz der längeren Beobachtungszeit sowie der selteneren Abbrüche aus anderen Gründen als UE traten sowohl schwere UE als auch Abbrüche wegen UE unter Dabrafenib + Trametinib deutlich

seltener auf als unter der Chemotherapie (53,4 % vs. 93,9 % bzw. 5,5 % vs. 24,2 %). Auch bei Betrachtung einzelner spezifischer UE ergaben sich nahezu ausschließlich Vorteile für Dabrafenib + Trametinib, u.a. hinsichtlich Myelosuppression, gastrointestinaler Toxizität, Hypersensibilität, Neurotoxizität und Haarausfall, die die typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie darstellen. Ein statistisch signifikanter Nachteil von Dabrafenib + Trametinib zeigte sich lediglich für Fieber (PT) und Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ), bekannte und gut behandelbare Nebenwirkungen von Dabrafenib + Trametinib.

Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin.

Zusammenfassung

Wie die Ergebnisse der G2201-Studie zeigen, führt Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie bei Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie zu einer deutlichen Verbesserung des Tumoransprechens mit sowohl hohen als auch dauerhaft stabilen Ansprechraten sowie einer klinisch relevanten Senkung des Progressionsrisikos. Zugleich ist die Dabrafenib + Trametinib-Therapie mit bedeutsamen Vorteilen bei der Verträglichkeit verbunden, u.a. bei der Gesamtrate der schweren UE sowie der Abbrüche wegen UE.

4.4.2.6.9 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

4.4.2.6.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf dem randomisierten Teil der multizentrischen Phase-II-Studie G2201, in der Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie mit Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit BRAF-V600-Mutation-positivem LGG untersucht wurden.

Evidenzstufe

Bei der LGG-Kohorte von G2201 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sind – sofern verfügbar – vorrangig randomisierte kontrollierte Studien für den Nachweis des Zusatznutzens zu berücksichtigen [88].

Studienqualität

Die Ergebnisse der LGG-Kohorte der Studie G2201 weisen insgesamt eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Aufgrund der charakteristischen Nebenwirkungsprofile der eingesetzten Wirkstoffe, die keine zuverlässige Verblindung erlaubt hätten, sowie der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata wurde ein offenes Studiendesign gewählt [29]. Allerdings führt eine fehlende Verblindung – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Ergebnissicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen [30, 31]. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.4.2.5.1 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Trotz der fehlenden Verblindung der Studie ist zudem von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen, da die Mehrzahl der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Parametern beruhen und die Tumorevaluationen zusätzlich durch verblindete Gutachter vorgenommen wurden. Lediglich bei der Erfassung patientenberichteter Zielgrößen kann eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wurden diese Endpunkte jedoch ohnehin nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

Die Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

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

Gesamtüberleben

Aufgrund des hohen Anteils der Patienten (32,4 %), die nach dem Krankheitsprogress von der Kontrollbehandlung auf die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib wechselten, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als „hoch“ bewertet. Bei der Auswertung nach dem ITT-Prinzip gehen die Effekte der Dabrafenib + Trametinib-Therapie nach dem Therapiewechsel auch in den Vergleichsarm der Studie ein, weshalb davon auszugehen ist, dass Patienten unter der Chemotherapie ein längeres Gesamtüberleben zeigen als ohne den Wechsel zu erwarten gewesen wäre [35]. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss deshalb berücksichtigt werden, dass der Einfluss von Dabrafenib + Trametinib auf das Gesamtüberleben vermutlich relevant unterschätzt wird und ein möglicher Überlebensvorteil durch die Therapie eventuell nicht mehr nachweisbar ist. Die Ergebnissicherheit für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist folglich reduziert.

Verträglichkeit

Die mediane Behandlungs- und damit Beobachtungsdauer lag im Dabrafenib + Trametinib-Arm deutlich über der im Chemotherapie-Arm (mediane Behandlungsdauer: 140,0 Wochen bzw. 135,1 Wochen unter Dabrafenib bzw. Trametinib vs. 54,0 Wochen bzw. 48,0 Wochen unter Carboplatin bzw. Vincristin). Für alle Operationalisierungen bis auf Abbrüche wegen UE ist eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse aufgrund möglicher informativer Zensierungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen deshalb nicht auszuschließen. Allerdings führt dies nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit. Für schwere UE sowie für die Mehrzahl der spezifischen UE waren trotz der längeren Beobachtungszeit die Ereignisanteile unter Dabrafenib + Trametinib deutlich geringer als unter der Chemotherapie und statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ersichtlich²⁹. Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib kann daher ausgeschlossen werden, dass der

²⁹ Für den Vergleich basierend auf naiven Proportionen ergaben sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib für die Endpunkte „Schwere UE“ (RR [95 %-KI]: 0,569 [0,45;0,72]), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,211 [0,10; 0,47]), „Obstipation (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,377 [0,18; 0,78]), „Übelkeit (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,558 [0,34; 0,91]), „Appetit vermindert (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,226 [0,07; 0,70]), „Alopezie (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,100 [0,02; 0,44]), „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,042 [0,00; 0,73]), „Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,042 [0,00; 0,73]), „Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,035 [0,00; 0,61]), „Schmerzen im Kiefer (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,075 [0,01; 0,60]) und „Angst (PT, UE)“ (RR [95 %-KI]: 0,090 [0,01; 0,74]).

beobachtete Effekt alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch eine informative Zensierung von Beobachtungen resultiert. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG in früheren Bewertungsverfahren wird die Ergebnissicherheit für diese Operationalisierungen deshalb nicht herabgestuft [70, 89, 90]. Für alle weiteren Operationalisierungen ist dagegen wegen der differierenden Beobachtungszeiten und einer damit einhergehenden möglichen Verzerrung der Hazard Ratios durch informative Zensierungen von einer reduzierten Aussagesicherheit auszugehen.

Für Abbrüche wegen UE ergibt sich eine potenzielle Verzerrung durch den relevanten Anteil der Patienten im Kontrollarm, die die Behandlung aus anderen Gründen als UE abbrachen. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UE stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt „Abbrüche wegen UE“ dar. Dies bedeutet, dass nach Auftreten eines solchen Ereignisses mögliche Abbrüche aufgrund von UE nicht mehr erfasst werden können. Da jedoch Abbrüche aus anderen Gründen als UE im Kontrollarm deutlich häufiger waren als im Dabrafenib + Trametinib-Arm, wirkt sich eine hierdurch bedingte Verzerrung der Ergebnisse eindeutig zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib aus. Im Falle des für diesen Endpunkt beobachteten statistisch signifikanten Vorteils von Dabrafenib + Trametinib kann aufgrund der bekannten Richtung der Verzerrung somit eine Aussage dahingehend abgeleitet werden, dass der Effekt zugunsten von Dabrafenib + Trametinib auch bei Auflösung der Verzerrung bestehen bleiben bzw. sogar noch größer ausfallen würde. Eine Herabstufung der Ergebnissicherheit ist deshalb nicht gerechtfertigt.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen lediglich für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sowie für einige Operationalisierungen des Endpunktes „Verträglichkeit“ vor. Da sich eine mögliche Verzerrung jedoch in nahezu allen Fällen zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib auswirkt, führt dies eher zu einer Unterschätzung der Vorteile von Dabrafenib + Trametinib. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

4.4.2.6.9.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Patienten mit pLGG haben zwar eine vergleichsweise gute Überlebensprognose, allerdings leiden viele Patienten an oft irreversiblen Folgeschäden durch Tumor und/oder Therapie [91, 92]. In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors ist eine Tumoresektion häufig nicht oder zumindest nicht vollständig möglich. Bei nicht-resezierbarem Tumor und Vorliegen schwerer neurologischer Symptome sowie bei Progression nach unvollständiger Resektion wird zur Kontrolle des Tumorwachstums der Beginn einer nicht-chirurgischen

Therapie notwendig [4, 7]. Standardtherapie in dieser Situation ist die Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin [4, 9]. Hauptziel ihres Einsatzes ist, die Radiotherapie, die mit einer erheblichen Morbidität u.a. durch neuroendokrine und neurokognitive Folgeschäden verbunden ist, so lange wie möglich hinauszuzögern [7]. Patienten mit BRAF-V600E-Mutation-positivem LGG zeigen mit einer Gesamtansprechrates von 10 % jedoch ein nur geringes Ansprechen auf die Chemotherapie [14]. Ihre Prognose in Bezug auf Gesamtüberleben und PFS ist deutlich schlechter als die von Patienten mit Tumoren ohne BRAF-V600-Mutation [13]. Mit der Zulassung von Dabrafenib + Trametinib steht für Kinder und Jugendliche mit BRAF-V600E-Mutation-positivem LGG nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die hohe Ansprechrates sowie eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bewirkt und gegenüber der Standard-Chemotherapie sogar mit einer Vermeidung unter anderem schwerer Nebenwirkungen verbunden ist.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-II-Studie G2201, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Dabrafenib + Trametinib gegenüber Carboplatin + Vincristin bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Wie in Abschnitt 4.4.2.6.9.1 dargestellt, ist die Aussagekraft der Nachweise aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen. Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Darüber hinaus können die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Weiße eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden (Europa, USA, Kanada, Australien), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Standard-Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin im Hinblick auf die Nutzenkategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ dabei wie folgt einzustufen (Tabelle 4-60):

Mortalität

In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich bislang kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($p = 0,134^{30}$). Der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib in der Kategorie „Mortalität“ wird daher als **nicht belegt** eingestuft. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war jedoch lediglich ein Patient (aus dem Chemotherapie-Arm) verstorben. Zu berücksichtigen ist zudem, dass es den Patienten im Kontrollarm der Studie aus ethischen Gründen erlaubt war, bei Nachweis einer Krankheitsprogression auf die Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib umzustellen. Dementsprechend waren 32,4 % der Patienten von der Chemotherapie auf die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib gewechselt („Cross-over“), weshalb die Ergebnisse des Therapievergleichs potenziell stark zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib verzerrt sind.

³⁰ Effektschätzung (Hazard Ratio) nicht sinnvoll interpretierbar

Morbidität

Die Ergebnisse der G2201-Studie belegen **bedeutsame Vorteile von Dabrafenib + Trametinib für die Endpunkte „Tumoransprechen“ und „Progressionsfreies Überleben“**, bei denen anhand der Beurteilung mittels RANO-Kriterien auch der klinisch-neurologische Status der Patienten berücksichtigt wird und die für die hier untersuchte Population der Kinder und Jugendlichen mit LGG patientenrelevante Morbiditätsendpunkte darstellen (vgl. Abschnitt 4.4.2.5.1). Sowohl ORR als auch CBR waren mit 54,8 % (vs. 16,2 %) und 86,3 % (vs. 43,2 %) im Dabrafenib + Trametinib-Arm statistisch signifikant höher als im Chemotherapie-Arm (RR [95 %-KI]: 3,38 [1,58; 7,24]; $p < 0,001$ bzw. RR [95 %-KI]: 2,00 [1,36; 2,92]; $p < 0,001$) und auch das Ergebnis der Ereigniszeitanalyse, der Zeit bis zum Ansprechen, bestätigt die klare Überlegenheit von Dabrafenib + Trametinib (HR [95 %-KI]: 3,84 [1,63; 9,07]; $p < 0,001$). Somit war die ORR unter Dabrafenib + Trametinib über dreimal so hoch wie unter der Chemotherapie und bei einer CBR von rund 90 % profitierten nahezu alle Patienten von Dabrafenib + Trametinib mit einem Ansprechen oder einer Stabilisierung der Erkrankung. Zugleich zeigte sich für das PFS ein statistisch signifikanter Vorteil von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit einer Reduktion des Progressionsrisikos um über 60 % sowie einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen PFS um 17,7 Monate von 7,2 Monaten im Vergleichsarm auf 24,9 Monate im Dabrafenib + Trametinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,36 [0,22; 0,59]; $p < 0,001$).

Mit der klinisch relevanten Verbesserung von Tumoransprechen und PFS wird unter der Therapie mit Dabrafenib + Trametinib somit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV bewirkt:

- Aufgrund der sensiblen Lage des Tumors im ZNS ist die lokale Tumorkontrolle für Patienten mit pLGG von höchster klinischer Bedeutung. So besteht auch bei kleinen Veränderungen des Tumolvolumens das Risiko einer irreversiblen Schädigung des Hirngewebes sowie einer damit verbundenen dauerhaften Einschränkung von ZNS-Funktionen [9].
- Durch die effiziente Tumorkontrolle unter Dabrafenib + Trametinib können potenziell belastende Folgetherapien hinausgezögert bzw. vermieden werden. Bei Versagen der Chemotherapie ist der Einsatz einer Strahlentherapie indiziert, die aufgrund neurokognitiver bzw. -endokriner Folgeschäden, schwerwiegender vaskulärer Komplikationen wie Hirnblutung und Schlaganfall sowie eines erhöhten Risikos für Sekundärneoplasien in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren bzw. sogar zum Tod des Patienten führen kann [7, 10, 11]. Dementsprechend raten auch Leitlinien dazu, den Einsatz einer Strahlentherapie so lange wie möglich hinauszuzögern [4, 7].
- Die Verhinderung möglicher Schäden durch Tumor und/oder Therapie ist für die vorliegend betrachtete spezielle Population der pädiatrischen LGG-Patienten von besonderer Bedeutung: Zum einen sind die Patienten aufgrund der noch nicht abgeschlossenen Hirnentwicklung besonders vulnerabel gegenüber tumor- bzw. behandlungsbedingten Folgeschäden [9, 92]. Zum anderen müssen sie aufgrund ihres noch jungen Alters und der vergleichsweise guten Überlebensprognose möglicherweise über einen sehr langen Zeitraum mit den Auswirkungen dieser Spätfolgen leben [13].

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidity“ deshalb ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung der allgemeinen Gesundheit/Lebensqualität über den Global Health Score des PROMIS PGH-7+2 ergab einen statistisch signifikanten Vorteil für Dabrafenib + Trametinib (MD [95 %-KI]: 7,14 [3,58; 10,70]; $p < 0,001$). Aufgrund der geringen Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse für diesen Endpunkt jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt. Auch wenn der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib in der Kategorie „Lebensqualität“ deshalb formell als **nicht belegt** einzustufen ist, weisen die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 – wie aufgrund der deutlichen Vorteile von Dabrafenib + Trametinib sowohl bei Wirksamkeit als auch Verträglichkeit zu erwarten – auf eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität unter Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin hin.

Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse der G2201-Studie zeigen, ist die Dabrafenib + Trametinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin zudem mit einer **relevanten Vermeidung von teilweise schweren Nebenwirkungen** assoziiert. So zeigten sich sowohl für die Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) als auch für die Gesamtrate der Therapieabbrüche wegen UE statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib. Auch bei Betrachtung einzelner spezifischer UE ergaben sich nahezu ausschließlich Vorteile von Dabrafenib + Trametinib, nämlich für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE), Diarrhö (PT, schwere UE), Obstipation (PT, UE), Übelkeit (PT, UE), Erbrechen (PT, UE), Appetit vermindert (PT, UE), Alopezie (PT, UE), Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE), Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE), Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE), periphere motorische Neuropathie (PT, UE), periphere sensorische Neuropathie (PT, UE), Schmerzen im Kiefer (PT, UE), Angst (PT, UE) und Rhinorrhö (PT, UE). Dagegen zeigte sich lediglich für Fieber (PT, UE) und Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib. Insgesamt belegen die vorgelegten Daten damit einen geringeren Schaden von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie, wobei unter Dabrafenib + Trametinib insbesondere die typischen und sehr belastenden Nebenwirkungen einer Platin-basierten Chemotherapie wie Myelosuppression, gastrointestinale Toxizität, Hypersensibilität, Neurotoxizität und Haarausfall vermieden werden.

Von besonderer Bedeutung ist dabei die deutliche Reduktion schwerer UE unter der Therapie mit Dabrafenib + Trametinib. Gegenüber der Chemotherapie konnte das Risiko für das Auftreten eines schweren UE unter Dabrafenib + Trametinib um 84 % gesenkt werden (HR [95 %-KI]: 0,16 [0,09; 0,29]; $p < 0,001$). Trotz der erheblich längeren Beobachtungszeit war die Zahl der Ereignisse im Dabrafenib + Trametinib-Arm deutlich geringer als im Komparator-Arm (53,4 % vs. 93,9 %) und der statistisch signifikante Vorteil von Dabrafenib + Trametinib bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ersichtlich (RR [95 %-KI]: 0,569

[0,45; 0,72]). Wegen der eindeutigen Richtung des Verzerrungspotenzials zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib kann daher ausgeschlossen werden, dass der beobachtete Effekt alleine aus einer Verzerrung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Beobachtungszeiten und einer möglichen informativen Zensierung von Beobachtungen im Rahmen der Time-to-Event-Analysen resultiert, weshalb die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch einzustufen ist (siehe Abschnitt 4.4.2.6.9.1). Dies gilt auch für die überwiegende Zahl der spezifischen UE, für die sich Vorteile von Dabrafenib + Trametinib zeigten. Hervorzuheben ist außerdem die Überlegenheit von Dabrafenib + Trametinib in Bezug auf Therapieabbrüche wegen UE (HR [95 %-KI]: 0,13 [0,03; 0,50]; $p < 0,001$), die trotz der häufigeren Abbrüche aus anderen Gründen als UE im Chemotherapie-Arm unter Dabrafenib + Trametinib deutlich seltener auftraten als unter der Chemotherapie (5,5 % vs. 24,2 %). Da sich eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse durch das Auftreten solcher konkurrierenden Ereignisse eindeutig zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib auswirkt, ist für diesen Endpunkt ebenfalls von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Bei den Nebenwirkungen überwiegen somit klar die positiven Effekte von Dabrafenib + Trametinib. Neben der deutlich größeren Zahl der statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten von Dabrafenib + Trametinib ist für die Gesamteinschätzung auch der höhere Schweregrad und die höhere Ergebnissicherheit der Endpunkte mit Vorteilen von Dabrafenib + Trametinib sowie die Größe der beobachteten Effekte maßgeblich. Zusammenfassend wird unter Dabrafenib + Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie somit eine bedeutsame Vermeidung schwerer sowie anderer Nebenwirkungen erreicht. Gemäß den Vorgaben der AM-NutzenV ist daher in der Kategorie „Verträglichkeit“ ebenfalls ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie abzuleiten.

Gesamtbewertung

Der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit BRAF-V600-Mutation-positivem LGG und Notwendigkeit zur systemischen Therapie ergibt sich aus der deutlichen Verbesserung des Tumorsprechens, der klaren Verzögerung der Tumorprogression sowie der bedeutsamen Vermeidung von schweren sowie anderen Nebenwirkungen. In der Gesamtschau verbleiben fast ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird. Dabei ist vor allem die Tatsache, dass die Verbesserung der Tumorkontrolle nicht mit einer Zunahme von Nebenwirkungen erkaufte wird, sondern sogar mit einer Reduktion von teilweise schweren Nebenwirkungen verbunden ist, von hohem patientenrelevantem Nutzen. Für die vorliegend betrachtete, besonders vulnerable Population der pädiatrischen Patienten weist zudem die orale Verabreichung von Dabrafenib + Trametinib gegenüber der intravenösen Gabe von Carboplatin + Vincristin einen spürbaren Vorteil auf. So beeinträchtigt die Therapie durch den Wegfall der wöchentlichen Infusionstermine den Alltag der Patienten und ihrer Familien deutlich weniger und Ängste sowie Schmerzen im Zusammenhang mit der Infusion, die bei Kindern besonders ausgeprägt sind [93, 94], werden verhindert. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des

Fehlens alternativer, gut verträglicher Therapieoptionen ist der Zusatznutzen von Dabrafenib + Trametinib damit für alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet mit hoher Aussagesicherheit als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-60: Ausmaß des Zusatznutzens: Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 2,7 % HR: – ^b p = 0,134	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Tumoransprechen^c		
Gesamtansprechrates^d	54,8 % vs. 16,2 % RR: 3,38 [1,58; 7,24] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinische Nutzenrate^e	86,3 % vs. 43,2 % RR: 2,00 [1,36; 2,92] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen^f	Median (Monate): 11,0 vs. n.e. HR: 3,84 [1,63; 9,07] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Progressionsfreies Überleben^c	Median (Monate): 24,9 vs. 7,2 HR: 0,36 [0,22; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Krankheitssymptomatik (PROMIS PGH-7+2)^g		
Beeinträchtigung durch Schmerz ^h	MW: -1,8 vs. -0,9 MD: -0,85 [-3,40; 1,71] p = 0,512	– ⁱ

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Fatigue ^h	MW: -0,8 vs. 3,2 MD: -4,04 [-6,57; -1,51] p = 0,002	_i
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PROMIS PGH-7+2)^g		
Global Health Score ^j	MW: 2,0 vs. -5,2 MD: 7,14 [3,58; 10,70] p < 0,001	_i
Verträglichkeit		
Gesamtraten von UE		
Schwere UE^k	Median (Monate): 28,6 vs. 1,0 HR: 0,16 [0,09; 0,29] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
SUE	Median (Monate): 43,5 vs. 9,7 HR: 0,68 [0,35; 1,30] p = 0,235	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,03; 0,50] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^m	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Spezifische UE		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE ^k) ⁿ	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (PT, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: - ^b p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Obstipation (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,22 [0,09; 0,53] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ¹	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,31 [0,16; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ¹	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. 4,2 HR: 0,47 [0,25; 0,88] p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Appetit vermindert (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,14 [0,04; 0,54] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ¹	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Toxizität mit Bezug zur Haut (CMQ, UE)	Median (Monate): 1,9 vs. 12,6 HR: 2,66 [1,42; 4,99] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Alopezie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,07 [0,02; 0,34] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ¹	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Fieber (PT, UE)	Median (Monate): 3,3 vs. n.e. HR: 4,36 [1,86; 10,18] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Höherer Schaden, Ausmaß beträchtlich
Fieber (PT, SUE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,55 [0,19; 1,56] p = 0,258	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Überempfindlichkeitsreaktion (CMQ, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gefäßsystems (SOC, schwere UE ^k)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 6,1 % HR: – ^b p = 0,019 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere motorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Periphere sensorische Neuropathie (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 0 % vs. 18,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schmerzen im Kiefer (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 18,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Angst (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. Ereignisanteile: 1,4 % vs. 15,2 % HR: – ^b p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: hoch ^l	Geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Rhinorrhö (PT, UE)	Median (Monate): n.e. vs. n.e. HR: 0,08 [0,01; 0,77] p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: niedrig	Geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC, schwere UE ^k)	Ereignisanteile: 0 % vs. 0 % HR: – ^o	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

^a Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

^b Effektschätzung nicht sinnvoll interpretierbar

^c Beurteilung gemäß den RANO-Kriterien für niedriggradig maligne Gliome (RANO-LGG). Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse basierend auf verblindeter Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review.

^d Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen

^e Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen

^f Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR)

^g PROMIS-Werte werden als T-Scores dargestellt. Der T-Score skaliert den Domänenrohwert in einen standardisierten Score mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung (SD) von 10.

^h Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine negative Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein negativer Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.

ⁱ Aufgrund geringer Rücklaufquoten wurden die Ergebnisse des PROMIS PGH-7+2 nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt.

^j Dargestellt ist die mittlere Änderung im Studienverlauf gegenüber Studienbeginn. Eine positive Veränderung gegenüber Studienbeginn steht für eine Verbesserung. Ein positiver Effektschätzer zeigt einen Vorteil für Dabrafenib + Trametinib an.

^k operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

^l Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da trotz der längeren Beobachtungsdauer die Ereignisanteile unter Dabrafenib + Trametinib deutlich geringer waren als unter der Chemotherapie und sich statistisch signifikante Vorteile von Dabrafenib + Trametinib bereits bei Vergleich der naiven Proportionen ergaben (siehe Abschnitt 4.4.2.6.9.1).

^m Einstufung der Ergebnissicherheit als „hoch“, da Abbrüche aus anderen Gründen als UE im Kontrollarm häufiger waren und sich eine Verzerrung der Ergebnisse durch das Auftreten solcher konkurrierenden Ereignisse deshalb eindeutig zuungunsten von Dabrafenib + Trametinib auswirkt.

ⁿ darunter die PT „Anämie“, „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ als häufigste Manifestation

^o nicht berechnet

Endpunktkategorie Endpunkt	Dabrafenib + Trametinib vs. Chemotherapie Ereignisanteil bzw. Zeit bis zum Ereignis bzw. Änderung gegenüber Studienbeginn Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ausmaß des Zusatznutzens
Abkürzungen: CMQ, Customized MedDRA Query; CR, complete response; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; LGG, low-grade glioma; MD, Mittelwertdifferenz; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW, Mittelwert; n.e., nicht erreicht; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PR, partial response; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; RR, relatives Risiko; SD, Standardabweichung; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis		

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

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 0 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-61: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem LGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Therapie benötigen	beträchtlich
Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; LGG, low-grade glioma	

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.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1

zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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.

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen [3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

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 2005³¹, Molenberghs 2010³²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende 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 2006³³) 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 2006³⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [1, 2]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo des G-BA sind deshalb nur die Abschnitte 0 und 4.4.3 auszufüllen

³¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

³² 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.

³³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

³⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

[3]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 0 und 4.4.3 dargestellt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 9.12.2020 über die Ausweisung des Arzneimittels "Dabrafenibmesilat" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates 2020 Dec 9. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150081/dec_150081_de.pdf.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 9.12.2020 über die Ausweisung des Arzneimittels "Trametinib-Dimethylsulfoxid" als Arzneimittel für seltene Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2020 Dec 9. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150083/dec_150083_de.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 Aug 8. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.
4. Gnekow AK, Kandels D, Tilburg CV, Azizi AA, Opocher E, Stokland T, et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr.* 2019;231(3):107-35.
5. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-51.
6. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. S1-Leitlinie. Stand: 10/2018. AWMF- Registernummer: 025/024. 2018. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-024l_S1_Gliome_niedrigen_Malignit%C3%A4tsgrades_Kindesalter_Jugendalter_2018-11.pdf.

8. Chamdine O, Broniscer A, Wu S, Gajjar A, Qaddoumi I. Metastatic Low-Grade Gliomas in Children: 20 Years' Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):62-70.
9. Yiallourous M, Tallen G. Kinderkrebsinfo.de - Niedriggradig maligne Gliome (Kurzinformation). 2022. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e37209/e27282/e41778/nmGliom20122022_Basisnoch19052020_ger.pdf.
10. Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB, Goumnerova LC, Morales La Madrid A, Marcus KJ, et al. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1173-9.
11. Krishnatry R, Zhukova N, Guerreiro Stucklin AS, Pole JD, Mistry M, Fried I, et al. Clinical and treatment factors determining long-term outcomes for adult survivors of childhood low-grade glioma: A population-based study. *Cancer*. 2016;122(8):1261-9.
12. Zhang J, Wu G, Miller CP, Tatevossian RG, Dalton JD, Tang B, et al. Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nat Genet*. 2013;45(6):602-12.
13. Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, Ramaswamy V, Honnorat M, Krishnatry R, et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol*. 2017;35(25):2934-41.
14. Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, Ryall S, Bennett J, Alderete D, et al. Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. *JCO Precis Oncol*. 2020;4.
15. Ryall S, Zapotocky M, Fukuoka K, Nobre L, Guerreiro Stucklin A, Bennett J, et al. Integrated Molecular and Clinical Analysis of 1,000 Pediatric Low-Grade Gliomas. *Cancer Cell*. 2020;37(4):569-83 e5.
16. Mistry M, Zhukova N, Merico D, Rakopoulos P, Krishnatry R, Shago M, et al. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1015-22.
17. Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:391-405.
18. Thota R, Johnson DB, Sosman JA. Trametinib in the treatment of melanoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(5):735-47.
19. Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clin Cancer Res*. 2011;17(7):1658-63.
20. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Trametinib (Spexotras®). Stand: Januar 2024.

21. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Amended Protocol Version v05. 2019.
22. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Primary analysis. Version 3.0. 2022.
23. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Final Report. Version 1.0. 2023.
24. Bouffet E, Hansford JR, Garre ML, Hara J, Plant-Fox A, Aerts I, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2023;389(12):1108-20.
25. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Spexotras. Procedure No. EMEA/H/C/005886/0000. 2023.
26. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Statistical Analysis Plan (SAP) for LGG cohort - Amendment 1. 2021.
27. Novartis Pharma GmbH. Spexotras® (trametinib) powder for oral solution. Responses to Day 120 List of Questions – Clinical, Safety and Efficacy Document. 2023.
28. Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Zusatzanalysen LGG-Kohorte. 2023.
29. Novartis Pharma GmbH. DRB436 (dabrafenib) + TMT212 (trametinib). CTD Clinical summary document - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in BRAF V600E mutation-positive glioma. 2022.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1195. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 Aug 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4806/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-692.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 889. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Kombination mit Chemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 Feb 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3440/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-508.pdf.

32. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0. 2023 Sep 19. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
34. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2439-42.
35. Aidelsburger P, Wasem J. Kosten-Nutzen-Bewertungen von onkologischen Therapien. Gutachten für die Deutsche Krebsgesellschaft e.V. 2008. Verfügbar unter: https://www.gerechte-gesundheit.de/uploads/tx_ggmain/presentation/gutachten_2_als_pdf-File.pdf.
36. Morden JP, Lambert PC, Latimer N, Abrams KR, Wailoo AJ. Assessing methods for dealing with treatment switching in randomised controlled trials: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:4.
37. Jonsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health*. 2014;17(6):707-13.
38. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2439-49.
39. Chukwueke UN, Wen PY. Use of the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria in clinical trials and clinical practice. *CNS Oncol*. 2019;8(1):CNS28.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom). 2018 Jun 21. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf.
41. Broderick JE, DeWitt EM, Rothrock N, Crane PK, Forrest CB. Advances in Patient-Reported Outcomes: The NIH PROMIS((R)) Measures. *EGEMS (Wash DC)*. 2013;1(1):1015.
42. HealthMeasures. Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS). GLOBAL HEALTH - A brief guide to the PROMIS© Global Health instruments. 2017. Verfügbar unter: https://staging.healthmeasures.net/images/PROMIS/manuals/PROMIS_Global_Scoring_Manual.pdf.
43. Forrest CB, Bevans KB, Pratiwadi R, Moon J, Teneralli RE, Minton JM, et al. Development of the PROMIS (R) pediatric global health (PGH-7) measure. *Qual Life Res*. 2014;23(4):1221-31.

44. Irwin DE, Gross HE, Stucky BD, Thissen D, DeWitt EM, Lai JS, et al. Development of six PROMIS pediatrics proxy-report item banks. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:22.
45. Forrest CB, Tucker CA, Ravens-Sieberer U, Pratiwadi R, Moon J, Teneralli RE, et al. Concurrent validity of the PROMIS(R) pediatric global health measure. *Qual Life Res*. 2016;25(3):739-51.
46. Luijten MAJ, Haverman L, van Litsenburg RRL, Roorda LD, Grootenhuis MA, Terwee CB. Advances in measuring pediatric overall health: the PROMIS(R) Pediatric Global Health scale (PGH-7). *Eur J Pediatr*. 2022;181(5):2117-25.
47. Forrest CB, Zorc JJ, Moon J, Pratiwadi R, Becker BD, Maltenfort MG, et al. Evaluation of the PROMIS pediatric global health scale (PGH-7) in children with asthma. *J Asthma*. 2019;56(5):534-42.
48. Varni JW, Thissen D, Stucky BD, Liu Y, Magnus B, Quinn H, et al. PROMIS(R) Parent Proxy Report Scales for children ages 5-7 years: an item response theory analysis of differential item functioning across age groups. *Qual Life Res*. 2014;23(1):349-61.
49. Varni JW, Thissen D, Stucky BD, Liu Y, Gorder H, Irwin DE, et al. PROMIS(R) Parent Proxy Report Scales: an item response theory analysis of the parent proxy report item banks. *Qual Life Res*. 2012;21(7):1223-40.
50. Varni JW, Stucky BD, Thissen D, Dewitt EM, Irwin DE, Lai JS, et al. PROMIS Pediatric Pain Interference Scale: an item response theory analysis of the pediatric pain item bank. *J Pain*. 2010;11(11):1109-19.
51. Varni JW, Magnus B, Stucky BD, Liu Y, Quinn H, Thissen D, et al. Psychometric properties of the PROMIS (R) pediatric scales: precision, stability, and comparison of different scoring and administration options. *Qual Life Res*. 2014;23(4):1233-43.
52. Lai JS, Stucky BD, Thissen D, Varni JW, DeWitt EM, Irwin DE, et al. Development and psychometric properties of the PROMIS((R)) pediatric fatigue item banks. *Qual Life Res*. 2013;22(9):2417-27.
53. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1341. Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 Apr 28. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5460/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Burosumab-D-783.pdf.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Selumetinib. 2021 Nov 15. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Burosumab. 2020 Jan

2. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf.

56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1002. Alpelisib (Mammakarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 Nov 27.

Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3930/2020-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Alpelisib_D-574.pdf.

57. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1015. Durvalumab (kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 Dec 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4061/2020-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-589.pdf.

58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Ripretinib. 2022 Apr 1. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5383/2022-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Ripretinib-D-782.pdf.

59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Cabozantinib. 2021 Oct 1. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4926/2021-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cabozantinib_D-698.pdf.

60. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1075. Olaparib (Prostatakarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 Mar 11. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4301/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-615.pdf.

61. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant (Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). 2021 Feb 18. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4706/2021-02-18_AM-RL-XII_Alpelisib_D-574_BAnz.pdf.

62. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung). 2021 Jun 3. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4857/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_BAnz.pdf.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ripretinib (Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), ≥ 3 Vortherapien). 2022 Jun 16. Verfügbar unter:

https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5469/2022-06-16_AM-RL-XII_Ripretinib_D-782_BAnz.pdf.

64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 660. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 Aug 29. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf.

65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 576. Atezolizumab (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2017 Dec 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2106/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Atezolizumab_D-313.pdf.

66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 664. Cabozantinib (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 Sep 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2448/2018-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Cabozantinib-D-367.pdf.

67. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fremanezumab 2019 Nov 7. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) 2021 Jun 3. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf.

69. Thawer A, Miller WH, Jr., Gregorio N, Claveau J, Rajagopal S, Savage KJ, et al. Management of Pyrexia Associated with the Combination of Dabrafenib and Trametinib: Canadian Consensus Statements. *Curr Oncol.* 2021;28(5):3537-53.

70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 353. Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 Dec 28. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1186/2015-12-28_A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 697. Trametinib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 Dec 20. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2672/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Trametinib-D-384.pdf.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Trametinib (neues Anwendungsgebiet: Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation,

adjuvante Behandlung). 2019 Mar 22. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3720/2019-03-22_AM-RL-XII_Trametinib_D-384_BAnz.pdf.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet). 2016 Mar 17. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2532/2016-03-17_AM-RL-XII_Dabrafenib-neues%20AWG_2015-10-01-D-182_BAnz.pdf.

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

75. Peng L, Wang Y, Hong Y, Ye X, Shi P, Zhang J, et al. Incidence and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma with single-agent BRAF inhibitor and dual BRAF/MEK inhibitors in cancer patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(47):83280-91.

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

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

78. Poulidakos PI, Zhang C, Bollag G, Shokat KM, Rosen N. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature*. 2010;464(7287):427-30.

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

80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 116. Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 Jan 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

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

82. Ribas A, Algazi A, Ascierto PA, Butler MO, Chandra S, Gordon M, et al. PD-L1 blockade in combination with inhibition of MAPK oncogenic signaling in patients with advanced melanoma. *Nat Commun*. 2020;11(1):6262.

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

84. Wen PY, Stein A, van den Bent M, De Greve J, Wick A, de Vos F, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutant low-grade and high-grade glioma

(ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):53-64.

85. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol.* 2022;33(4):406-15.

86. Subbiah V, Lassen U, Elez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234-43.

87. Novartis Pharma GmbH. DRB436 (dabrafenib) + TMT212 (trametinib). CTD Clinical summary document - 2.5 Clinical Overview in BRAF V600E mutation-positive glioma. 2022.

88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023, in Kraft getreten am 8. November 2023). 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf.

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

90. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 375. Cobimetinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016 Mar 11. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1254/2016-03-11_A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

91. de Blank P, Bandopadhyay P, Haas-Kogan D, Fouladi M, Fangusaro J. Management of pediatric low-grade glioma. *Curr Opin Pediatr.* 2019;31(1):21-7.

92. Liu APY, Hastings C, Wu S, Bass JK, Heitzer AM, Ashford J, et al. Treatment burden and long-term health deficits of patients with low-grade gliomas or glioneuronal tumors diagnosed during the first year of life. *Cancer.* 2019;125(7):1163-75.

93. Heden L, von Essen L, Frykholm P, Ljungman G. Low-dose oral midazolam reduces fear and distress during needle procedures in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(7):1200-4.

94. Orenius T, LicPsych, Saila H, Mikola K, Ristolainen L. Fear of Injections and Needle Phobia Among Children and Adolescents: An Overview of Psychological, Behavioral, and Contextual Factors. *SAGE Open Nurs.* 2018;4:2377960818759442.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

³⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-62 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 4-62 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die Methodik der für die Bewertung relevanten Studie G2201 ist in der nachfolgenden Tabelle 4-62 beschrieben. Bei der Studie handelt es sich um eine Phase-II-Studie zur Evaluation des Behandlungseffekts von Dabrafenib + Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom in zwei Kohorten:

- In die **LGG (low-grade glioma)-Kohorte** wurden Patienten mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven LGG eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib oder die Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin randomisiert.
- Die einarmige **HGG (high-grade glioma)-Kohorte** umfasst Patienten mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven rezidierten bzw. refraktären HGG.

Gegenstand der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossiermodul ist die LGG-Kohorte, weshalb sich die Beschreibung in Tabelle 4-62 ausschließlich auf diese Kohorte bezieht. Die HGG-Kohorte ist für die im vorliegenden Dossiermodul bearbeitete Fragestellung nicht relevant und wird deshalb im Folgenden nicht weiter betrachtet. Eine detaillierte Beschreibung der HGG-Kohorte findet sich in Modul 4B.

Tabelle 4-62 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie G2201 (LGG-Kohorte)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung des Behandlungseffekts von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib bei Kindern und Jugendlichen mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven niedriggradig malignen Gliom (low-grade glioma, LGG). Primäres Studienziel war der Vergleich der Wirksamkeit von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib gegenüber der Chemotherapie aus Carboplatin und Vincristin bezüglich der Gesamtansprechrate (ORR) bestimmt durch zentrales unabhängiges Review anhand der RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)-Kriterien.
Methoden		
3	Studiendesign	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierter Teil der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie zur Evaluation des Behandlungseffekts von Dabrafenib in Kombination mit Trametinib im Vergleich zur Chemotherapie mit Carboplatin und Vincristin bei Kindern und Jugendlichen mit einem BRAF-V600-Mutation-positiven niedriggradig malignen Gliom (LGG).</p> <p>Behandlungszuteilung</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf zwei Studienarme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsarm: Dabrafenib + Trametinib - Vergleichsarm: Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin <p>Insgesamt sollten ca. 102 Patienten randomisiert werden. Tatsächlich wurden 110 Patienten den beiden Studienarmen zugeteilt (73 Patienten dem Dabrafenib + Trametinib-Arm und 37 Patienten dem Chemotherapie-Arm).</p> <p>Zeitlicher Ablauf</p> <p><u>Screening</u></p> <p>Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <p><i>Dabrafenib + Trametinib</i></p> <p>Die Behandlung wurde fortgesetzt bis zur Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><i>Chemotherapie (Carboplatin + Vincristin)</i></p> <p>Die Dauer der Behandlung mit Carboplatin + Vincristin betrug circa 60 Wochen (10 Wochen Induktionstherapie mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 8 Zyklen à 6 Wochen (bestehend aus je 4 Wochen Behandlung und 2 Wochen Pause)).</p> <p>Die Behandlung sollte bei Verträglichkeit für die geplante Dauer erfolgen bzw. bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, der Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><u>Cross-over</u></p> <p>Patienten der Vergleichsgruppe konnten bei Nachweis einer Tumorprogression gemäß den RANO-Kriterien sowie der Bestätigung der Progression durch zentrales unabhängiges Review auf die Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib wechseln. Ein Cross-over war sowohl während der Behandlungsphase als auch während der Follow-up-Phase</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erlaubt, Tag 1 der Cross-over-Behandlung musste jedoch innerhalb von 90 Tagen nach der zentral bestätigten Progression stattfinden. Auch nach dem Cross-over wurden die Erhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit fortgeführt (ausgenommen waren patientenberichtete Zielgrößen, Fragebögen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib sowie Erhebungen zur Pharmakokinetik).</p> <p><u>Safety-Follow-up</u> Erhebung unerwünschter Ereignisse bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Post-Treatment-Follow-up</u> Tumorevaluationen und Erhebung patientenberichteter Zielgrößen auch nach Behandlungsende bis zur zentral bestätigten Progression.</p> <p><u>Survival-Follow-up</u> Erhebung von Daten zum Überleben bis mindestens 2 Jahre nach der ersten Behandlung des letzten Patienten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es fünf Amendments des Studienprotokolls. In Bezug auf die LGG-Kohorte ergaben sich dabei die folgenden wesentlichen Änderungen:</p> <p>Amendment 2 vom 23. Februar 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung der LGG-Kohorte mit Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf Dabrafenib + Trametinib oder die Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin mit der Gesamtansprechrate als primärem Endpunkt. - Ergänzung einer pädiatrischen Formulierung von Dabrafenib als dispergierbare Tablette. - Ergänzung des PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System) Pediatric Global Health 7+2 (PGH-7+2) für die LGG-Kohorte. - Implementierung eines Fragebogens zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib für alle Patienten, die Dabrafenib und/oder Trametinib als orale Lösung erhalten. <p>Amendment 3 vom 7. August 2018</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Studienbeginn, aber vor Einschluss des ersten Patienten in die LGG-Kohorte; - Das Mindestalter für den Einschluss von Patienten in die Studie wurde von 6 Jahren auf 12 Monate herabgesetzt, da die empfohlene Dosis für Patienten zwischen 12 Monaten und 6 Jahren inzwischen ermittelt worden war. - Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden aktualisiert zur deutlicheren Charakterisierung der für den Einschluss in die LGG-Kohorte geeigneten Patienten als Patienten mit BRAF-V600-mutiertem LGG, die entweder nach chirurgischer Resektion eine Progression oder einen nicht-resezierbaren Tumor mit Notwendigkeit zur systemischen Erstlinientherapie aufgrund des Risikos neurologischer Einschränkungen bei Progression aufwiesen. In den Ausschlusskriterien wurde außerdem festgehalten, dass

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die bereits eine systemische antineoplastische Therapie oder eine gegen den Tumor gerichtete Strahlentherapie erhalten hatten, ausgeschlossen werden sollen.</p> <p>Amendment 4 vom 11. März 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Studienbeginn, aber vor Abschluss der Rekrutierungsphase (Randomisierung von 14 Patienten der LGG-Kohorte); - Ergänzung eines Ausschlusskriteriums für den Ausschluss von Patienten mit Vorgeschichte oder bestehenden Anzeichen eines Netzhautvenenverschlusses oder einer Retinopathia centralis serosa. Das Ausschlusskriterium ist Standard in allen klinischen Studien zu Trametinib, wurde im vorliegenden Fall aber versehentlich weggelassen. - Die optionale Entnahme von Liquor-Proben wurde gestrichen, da aufgrund aktueller Daten zu erwarten war, dass nur einige wenige Patienten entsprechende Proben abgeben würden, und die Aussagekraft der Analyse deshalb eingeschränkt wäre. <p>Amendment 5 vom 26. November 2019</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Studienbeginn, aber vor Abschluss der Rekrutierungsphase (Randomisierung von 44 Patienten der LGG-Kohorte); - Ergänzung von Vorgaben zur Dosismodifikation im Fall von schweren kutanen Nebenwirkungen (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), über die unter der Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib außerhalb dieser klinischen Studie berichtet wurde.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche und weibliche Patienten in einem Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren. Zum Zeitpunkt der Einschreibung müssen Patienten < 6 Jahre mindestens 7 kg und Patienten ≥ 6 Jahre mindestens 10 kg wiegen. 2. Patienten mit Progression nach chirurgischer Resektion oder Patienten mit nicht-resezierbarem Tumor und Notwendigkeit zur systemischen Erstlinientherapie aufgrund des Risikos neurologischer Einschränkungen bei Progression. 3. Lokal durch den Prüfarzt bestätigte histologische Diagnose eines LGG (Grad I oder II gemäß WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2016 [6]). 4. Lokal bestimmte und zentral bestätigte messbare Erkrankung mit einem minimalen perpendikulären Durchmesser, der mindestens doppelt so groß ist wie die Schichtdicke der Aufnahmen für die Wirksamkeitsanalysen. 5. BRAF-V600-Mutation-positiver Tumor. 6. Verfügbarkeit von Tumorgewebe für die Bestätigung des BRAF-Mutationsstatus in einem Zentrallabor. 7. Karnofsky/Lansky Performance Status ≥ 50 %.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>8. Gebärfähige Frauen müssen dazu bereit sein, wirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden. Außerdem muss bei gebärfähigen Frauen ein negativer Serumschwangerschaftstest vorliegen, der innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 durchgeführt wurde.</p> <p>9. Adäquate Knochenmarksfunktion ohne Unterstützung durch Wachstumsfaktoren, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$; - Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{l}$ einen Tag vor Behandlungsbeginn; - Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl. <p>10. Adäquate Nierenfunktion, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - eGFR (gemäß Schwartz-Formel) oder GFR basierend auf Radioisotopen-Nephrographie ≥ 90 ml/min/1,73m² ODER - Serum-Kreatinin innerhalb des Normbereichs (wenn verfügbar, adjustiert nach Alter und Geschlecht). <p>11. Adäquate Leberfunktion, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN (upper limit of normal) ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom, die auch mit Gesamt-Bilirubin $\leq 3,0$ x ULN bzw. direktem Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN eingeschlossen werden können; - Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) $\leq 2,5$ x ULN. <p>12. Adäquate Herzfunktion, definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> - LVEF (left ventricular ejection fraction) \geq LLN (lower limit of normal) im Echokardiogramm ohne Einnahme von Medikamenten zur Verbesserung der Herzfunktion; - QTcF-Intervall ≤ 480 ms. <p>13. Bei Behandlung mit Kortikosteroiden muss der Patient für mindestens 7 Tage vor der ersten Studienbehandlung eine stabile oder abnehmende Dosis erhalten haben.</p> <p>14. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Teilnahme am Screening.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kein BRAF-V600-Mutation-positives LGG. 2. Vorbehandlung mit Dabrafenib bzw. einem anderen RAF-Inhibitor, Trametinib bzw. einem anderen MEK-Inhibitor oder einem ERK-Inhibitor. 3. Behandlung mit irgendeiner systemischen antineoplastischen Therapie (Chemotherapie, Immuntherapie, Therapie mit einem Biologikum oder Vakzin) oder einem Medikament, das sich noch in der klinischen Prüfung befindet, vor der Einschreibung. 4. Strahlentherapie zur Behandlung von Gliomläsionen zu irgendeinem Zeitpunkt vor der Einschreibung. 5. Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung mit bestätigter aktivierender RAS-Mutation oder BRAF-Genfusion (z.B. BRF-KIAA1549) oder bekannte Diagnose einer Neurofibromatose Typ 1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweis: Eine prospektive RAS-Testung ist nicht erforderlich. Falls jedoch Befunde aus früheren RAS-Testungen bekannt sind, müssen sie zur Beurteilung der Eignung herangezogen werden.</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Derzeitige oder zu erwartende Anwendung von laut Studienprotokoll verbotenen Begleitmedikamenten oder pflanzlichen Zubereitungen. 7. Bestehende Toxizität vom CTCAE-Grad > 2 (Version 4.03) bedingt durch eine vorausgehende antineoplastische Behandlung einschließlich einer größeren Operation; Ausgenommen sind Toxizitäten, die nach Einschätzung des Prüfarztes vor dem Hintergrund des Sicherheitsprofils der Studienbehandlung nicht relevant sind (z.B. Alopezie und/oder Neuropathie aufgrund einer Platin- oder Vincaalkaloid-basierten Chemotherapie). 8. Bekannte allergische Reaktion gegenüber Medikamenten, die chemisch oder biologisch mit Dabrafenib, Trametinib oder einem der Trägerstoffe verwandt sind. Vorgeschichte einer allergischen Reaktion oder Kontraindikation gegenüber Carboplatin oder Vincristin. 9. Autologe oder allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Hinweis: Patienten mit Anzeichen einer aktiven Graft-versus-Host-Disease sollen immer ausgeschlossen werden. 10. Vorgeschichte oder bestehende Diagnose einer klinisch signifikanten oder nicht beherrschten Herzerkrankung, die ein Risiko für die Sicherheit des Patienten bei Teilnahme an der Studie darstellt, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> - Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate); - unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz; - instabile Angina pectoris (innerhalb der letzten 6 Monate); - klinisch signifikante (symptomatische) oder bekannte, nicht beherrschte Herzrhythmusstörung (z.B. anhaltende ventrikuläre Tachykardie und klinisch signifikanter AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacher) außer Sinusarrhythmie innerhalb der letzten 24 Wochen vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation; - Koronarangioplastie oder Stentimplantation (innerhalb der letzten 6 Monate); - intrakardialer Defibrillator; - anomale Morphologie der Herzklappen (\geq Grad 2), dokumentiert durch ein Echokardiogramm (Patienten mit einer Anomalie mit dem Schweregrad 1 [d.h. leichte Regurgitation/Stenose] können in die Studie aufgenommen werden). Patienten mit einer mäßig verdickten Herzklappe sollten NICHT in die Studie aufgenommen werden. 11. Nicht beherrschte Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Lebererkrankung oder nicht beherrschte Infektion), psychische Störung oder familiäre,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>soziologische oder geographische Situation, die die Compliance mit dem Studienprotokoll beeinträchtigen könnte; fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit, den Abläufen des Studienprotokolls zu folgen.</p> <p>12. Vorliegen einer aktiven gastrointestinalen Erkrankung (z.B. Resektion des Dünn- oder Dickdarms), die die Absorption von Medikamenten beeinträchtigen würde.</p> <p>13. Vorgeschichte einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder dem Hepatitis-C-Virus (Patienten mit Labornachweis einer abgeklungenen Infektion dürfen in die Studie aufgenommen werden).</p> <p>14. Gebärfähige weibliche Patienten, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis 16 Wochen nach Ende der Behandlung mit Trametinib bzw. 2 Wochen nach Ende der Behandlung mit Dabrafenib (je nachdem, was länger andauert) keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>15. Schwangere Frauen.</p> <p>16. Stillende Frauen.</p> <p>17. Sexuell aktive männliche Patienten (einschließlich Patienten mit Vasektomie), die beim Geschlechtsverkehr während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis 16 Wochen nach Ende der Studienbehandlung kein Kondom tragen.</p> <p>18. Vorgeschichte oder bestehende Anzeichen eines Netzhautvenenverschlusses oder einer Retinopathia centralis serosa.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie ist Novartis.</p> <p>Die Studie wurde in 58 Zentren in den folgenden 20 Ländern durchgeführt: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, UK, USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienmedikation</p> <p><u>Interventionsarm:</u> Dabrafenib (2x täglich) + Trametinib (1x täglich) zur oralen Einnahme</p> <p>Alters- und gewichtsadaptiert gemäß dem folgenden Schema: <i>Dabrafenib (jeweils aufgeteilt auf zwei Dosen):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 12 Jahre: 5,25 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 16 kg auch als Kapsel) - ≥ 12 Jahre: 4,5 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 19 kg auch als Kapsel) <p><i>Trametinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 6 Jahre: 0,032 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 26 kg auch als Tablette)

		<p>- ≥ 6 Jahre: 0,025 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 33 kg auch als Tablette)</p> <p>Eine Tagesdosis von 300 mg für Dabrafenib bzw. 2 mg für Trametinib durfte nicht überschritten werden.</p> <p>Trametinib sollte zusammen mit Dabrafenib, bevorzugt am Morgen, eingenommen werden. Die zweite Dosis Dabrafenib war ungefähr 12 Stunden nach der Morgendosis einzunehmen. Die Einnahme sollte dabei entweder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen.</p> <p>Die Dauer der Behandlung mit Dabrafenib + Trametinib war nicht vorgegeben und wurde fortgesetzt bis zur Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Auch nach der Progression konnten die Patienten die Therapie mit Dabrafenib + Trametinib weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten und eine Fortsetzung der Therapie in ihrem besten Interesse war, sie die Therapie tolerierten und eine durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten unterzeichnete Einwilligungserklärung zur Fortsetzung der Therapie über den Zeitpunkt der Progression hinaus vorlag.</p> <p><u>Vergleichsarm:</u> Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin als intravenöse Infusion; bestehend aus einer Induktionstherapie von 10 Wochen mit anschließender 2-wöchiger Therapiepause, gefolgt von einer Erhaltungstherapie von 8 Zyklen à 6 Wochen.</p> <p><i>Induktionstherapie</i> Carboplatin (175 mg/m²), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in den Wochen 1-4 sowie 7-10. Vincristin (1,5 mg/m²; bei Kindern < 12 Jahre: 0,05 mg/kg), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Bolus-Infusion in den Wochen 1-10.</p> <p><i>Erhaltungstherapie</i> 8 Zyklen (jeweils bestehend aus 4 Wochen Chemotherapie, gefolgt von 2 Wochen Pause): Carboplatin (175 mg/m²), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten in den Wochen 1-4 jedes Zyklus. Vincristin (1,5 mg/m²; bei Kindern < 12 Jahre: 0,05 mg/kg), verabreicht 1x wöchentlich als intravenöse Bolus-Infusion in den Wochen 1-3 jedes Zyklus.</p> <p>Eine Höchstdosis von 2,0 mg Vincristin durfte nicht überschritten werden.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zu Beginn der Induktionstherapie musste die absolute Neutrophilenzahl bei $\geq 1.000/\mu\text{l}$ und die Thrombozytenzahl bei $\geq 100.000/\mu\text{l}$ liegen. Auch die einzelnen Zyklen der Erhaltungstherapie durften erst begonnen werden, wenn die Blutzellzahlen diese Werte wieder erreicht hatten.</p> <p>Die Behandlung sollte bei Verträglichkeit für die geplante Dauer von insgesamt circa 60 Wochen erfolgen bzw. bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, der Tumorprogression gemäß RANO-Kriterien, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p><u>Beide Studienarme:</u></p> <p>Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen erlaubt. Im Dabrafenib + Trametinib-Arm war bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz die Fortsetzung der Behandlung mit der jeweils anderen Substanz weiterhin erlaubt.</p> <p>Begleitmedikation</p> <p>Alle Patienten erhielten außerdem supportive Begleittherapien (z. B. Transfusionen, Antibiotika, Analgetika, Antiemetika und Antidiarrhoika) nach Bedarf.</p> <p>Eine elektive chirurgische Tumorresektion oder Radiotherapie von Tumorläsionen sollte nicht vor zentral bestätigter Tumorprogression bzw. einem Follow-up (einschließlich Behandlung) des betreffenden Patienten von mindestens 36 Monaten stattfinden (je nachdem, was früher eintrat).</p>
6a	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium</p> <ol style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR), erhoben durch zentrales unabhängiges Review <ul style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR) als bestes Ansprechen gemäß den RANO-LGG-Kriterien [38]. Bestätigung der CR bzw. PR durch eine zweite Erhebung nach ≥ 4 Wochen notwendig. <p>Sekundäre Zielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> Gesamtansprechrates (ORR), erhoben durch den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> Definition analog zum primären Endpunkt, aber basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung gemäß RANO-LGG-Kriterien [38], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. - In die Analyse gingen ausschließlich Patienten ein, die eine CR oder PR als bestes Ansprechen gemäß RANO-LGG-Kriterien erreicht hatten. <p>3. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. - Beurteilung gemäß RANO-LGG-Kriterien [38], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. <p>4. Zeit bis zum Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR). - Beurteilung gemäß RANO-LGG-Kriterien [38], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. <p>5. Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen. - Beurteilung gemäß RANO-LGG-Kriterien [38], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. <p>6. Gesamtüberleben (overall survival, OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache. <p>7. 2-Jahres-Überleben</p> <p>8. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontinuierliche Erhebung von UE sowie SUE bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Kodierung nach MedDRA (Version 26.0) sowie Schweregrad-Klassifikation gemäß CTCAE (Version 4.03). - Erhebung der Veränderung von Laborwerten, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm. <p>9. Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib</p> <p>10. Pharmakokinetik von Dabrafenib, seiner Metaboliten und Trametinib</p> <p>11. Patientenberichtete Zielgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eltern-/Betreuerversion des PROMIS PGH-7+2. <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Tumorevaluationen mittels MRT^b erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt. Das Vorliegen einer CR bzw. PR musste durch eine zweite Erhebung nach ≥ 4 Wochen bestätigt werden.</p> <p>Patientenberichtete Zielgrößen wurden an Tag 1, zu Woche 5 und Woche 8, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung erhoben.</p> <p>Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung.</p> <p>Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>Daten zum Überleben wurden auch über das Behandlungsende hinaus für alle Patienten bis zum Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 102 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 110
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde in Bezug auf den primären Endpunkt „Gesamtansprechrates (ORR)“ unter Annahme einer ORR von 20 % im Chemotherapie-Arm bestimmt.</p> <p>Um eine Verbesserung der ORR im Dabrafenib + Trametinib-Arm auf 50 % mit einer Power von 80 % und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 bei Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf die beiden Studienarme mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests nachweisen zu können, wurde eine Mindestzahl von 102 Patienten kalkuliert.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine formellen Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems. Die Randomisierungsliste wurde durch den IRT-Anbieter über ein validiertes automatisches System erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte ohne Stratifizierung im Verhältnis 2:1.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)	Mit Hilfe des IRT-Systems wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, das dem Patienten eine Randomisierungsnummer zuwies, welche wiederum einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet war. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Patienten als auch Prüfarzten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt. Um mögliche Verzerrungen zu minimieren, erfolgte die Bewertung von Tumoransprechen und Progression gemäß RANO-LGG-Kriterien zusätzlich durch einen zentralen unabhängigen Reviewer, dem die Zuteilung der Studienmedikation nicht bekannt war. Außerdem blieben alle in die Datenanalyse involvierten Personen bis zum Schluss der Datenbank in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Relevante Analysepopulationen^c</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FAS (Full Analysis Set)-Population <ul style="list-style-type: none"> - Enthält alle randomisierten Patienten und wurde für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. - Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip (dementsprechend wird die FAS-Population im vorliegenden Dossiermodul als ITT-Population bezeichnet). 2. Sicherheitspopulation (Safety Set) <ul style="list-style-type: none"> - Enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, und wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet. - Die Auswertung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“). 3. Evaluable Set-Population <ul style="list-style-type: none"> - Enthält alle Patienten der ITT (FAS)-Population, bei denen die folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> • Zentral bestätigte messbare Erkrankung; • Zentral bestätigte BRAF-V600-Mutation; • Adäquate Tumorevaluation zu Baseline sowie mindestens 8 Wochen nach Beginn der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung (oder Progression vor diesem Zeitpunkt).</p> <p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtansprechrates (ORR) <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Ansprechraten mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025. - Berechnung des Odds Ratio und des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells. - Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert. - Für die Bewertung wurden auch Erhebungen nach Beendigung der Studienbehandlung bzw. Erhebungen von Patienten, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Erhebungen nach Beginn einer weiteren systemischen Therapie gingen dagegen nicht in die Bewertung ein. 2. Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Patienten mit CR oder PR als bestes Ansprechen gemäß den RANO-Kriterien). - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. - Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert. - Für die Bewertung wurden auch Erhebungen nach Beendigung der Studienbehandlung bzw. Erhebungen von Patienten, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. 3. Progressionsfreies Überleben (PFS) <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. - Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert. - Für die Bewertung wurden auch Erhebungen nach Beendigung der Studienbehandlung bzw. Erhebungen von Patienten, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. - Vergleich der Behandlungsgruppen mit Hilfe eines Logrank-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells. <p>4. Zeit bis zum Ansprechen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (alle Patienten der ITT-Population). - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis). - Für die Bewertung wurden auch Erhebungen nach Beendigung der Studienbehandlung bzw. Erhebungen von Patienten, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. - Zusätzliche Darstellung mittels deskriptiver Statistik (nur Responder). <p>5. Klinische Nutzenrate (CBR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Ansprechraten mit Hilfe eines Cochran-Mantel-Haenszel-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025. - Berechnung des Odds Ratio und des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells. - Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert. - Für die Bewertung wurden auch Erhebungen nach Beendigung der Studienbehandlung bzw. Erhebungen von Patienten, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Erhebungen nach Beginn einer weiteren systemischen Therapie gingen dagegen nicht in die Bewertung ein. <p>6. Gesamtüberleben (OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. - Vergleich der Behandlungsgruppen mit Hilfe eines Logrank-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025. - Schätzung des Hazard Ratios und des zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalls anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells. <p>7. 2-Jahres-Überleben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode <p>8. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik. <p>10. Pharmakokinetik von Dabrafenib und Trametinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik. <p>11. Patientenberichtete Zielgrößen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Werte sowie der Veränderung gegenüber Baseline zu jedem Zeitpunkt mittels deskriptiver Statistik. - Analyse der Änderung gegenüber dem Baseline-Wert mit Hilfe eines linearen gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für den primären Endpunkt, die Gesamtansprechrate (ORR) erhoben durch zentrales unabhängiges Review, wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Radiografische Progression als Indikation für die Behandlung (ja vs. nein); - Makroskopische Totalresektion (ja vs. nein). <p>Für sicherheitsrelevante Endpunkte (z.B. jegliche UE, schwere UE und SUE jeweils als Gesamtrate sowie nach SOC und PT) wurden außerdem a priori geplante Subgruppenanalysen nach dem folgenden Merkmal dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 6 Jahre vs. 6 bis < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre). <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung der ORR, der Dauer des Ansprechens und des PFS (erhoben durch zentrales unabhängiges Review sowie den Prüfarzt) basierend auf der Evaluable Set-Population. - Auswertung der ORR, der Dauer des Ansprechens und des PFS (jeweils erhoben durch zentrales unabhängiges Review) basierend ausschließlich auf radiografischer Evidenz. - Auswertung der ORR, der Dauer des Ansprechens und des PFS (jeweils erhoben durch zentrales unabhängiges Review sowie den Prüfarzt) unter zusätzlicher Berücksichtigung von Erhebungen nach Beginn einer weiteren neoplastischen Therapie. <p>Adjustierung für multiples Testen</p> <p>Zur Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate erfolgte die Auswertung des primären Endpunktes (ORR) sowie der sekundären Endpunkte PFS und OS mit Hilfe einer hierarchischen Testprozedur. So wurde für das PFS nur bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds in Bezug auf den primären Endpunkt ein formaler statistischer Therapievergleich</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt. Für das OS erfolgte wiederum nur bei Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschieds beim PFS ein formaler Therapievergleich. Alle Vergleiche wurden dabei zu einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl der randomisierten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib + Trametinib: N = 73 - Chemotherapie: N = 37 <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib + Trametinib: N = 73 - Chemotherapie: N = 33 <p>c) Anzahl der bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib + Trametinib: N = 73 - Chemotherapie: N = 37
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Die Datenschnitt für die primäre Datenanalyse fand gemäß Planung im Studienprotokoll am 23. August 2021 statt, nachdem alle Patienten 32 Wochen behandelt worden waren bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Ein 2. Datenschnitt erfolgte am 5. April 2022 auf Anforderung der FDA. Der finale Datenschnitt erfolgte am 28. April 2023, nachdem alle Patienten ein Follow-up von mindestens 2 Jahren nach der ersten Behandlung des letzten Patienten abgeschlossen hatten.</p> <p>Anzahl der Patienten, die die Behandlungsphase zum Zeitpunkt der jeweiligen Analyse abgebrochen hatten:</p> <p><u>1. Datenschnitt (Primäranalyse) vom 23. August 2021:</u></p> <p>1. Dabrafenib + Trametinib: 12 von 73 (16,4 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 5 (6,8 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 3 (4,1 %) - Entscheidung des Arztes: n = 2 (2,7 %) - Weitere antineoplastische Therapie: n = 1 (1,4 %) - Protokollverletzung: n = 0 (0 %) - Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten: n = 1 (1,4 %) <p>2. Chemotherapie: 16 von 37 (43,2 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 9 (24,3 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 6 (16,2 %) - Entscheidung des Arztes: n = 0 (0 %) - Weitere antineoplastische Therapie: n = 0 (0 %) - Protokollverletzung: n = 1 (2,7 %) - Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten: n = 0 (0 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>2. Datenschnitt vom 5. April 2022:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dabrafenib + Trametinib: 13 von 73 (17,8 %) <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 5 (6,8 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 3 (4,1 %) - Entscheidung des Arztes: n = 2 (2,7 %) - Weitere antineoplastische Therapie: n = 1 (1,4 %) - Protokollverletzung: n = 0 (0 %) - Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten: n = 2 (2,7 %) 2. Chemotherapie: 19 von 37 (51,4 %) <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 10 (27,0 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 8 (21,6 %) - Entscheidung des Arztes: n = 0 (0 %) - Weitere antineoplastische Therapie: n = 0 (0 %) - Protokollverletzung: n = 1 (2,7 %) - Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten: n = 0 (0 %) <p><u>3. Datenschnitt vom 28. April 2023:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dabrafenib + Trametinib: 17 von 73 (23,8 %) <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 4 (5,5 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 3 (4,1 %) - Entscheidung des Arztes: n = 5 (6,8 %) - Weitere antineoplastische Therapie: n = 1 (1,4 %) - Protokollverletzung: n = 0 (0 %) - Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten: n = 4 (5,5 %) 2. Chemotherapie: 19 von 37 (51,4 %) <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsprogression: n = 10 (27,0 %) - Unerwünschtes Ereignis: n = 8 (21,6 %) - Entscheidung des Arztes: n = 0 (0 %) - Weitere antineoplastische Therapie: n = 0 (0 %) - Protokollverletzung: n = 1 (2,7 %) - Entscheidung des Patienten/Erziehungsberechtigten: n = 0 (0 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 5. September 2018 in die LGG-Kohorte der Studie aufgenommen. Der Zeitraum der Randomisierung war zwischen September 2018 und Dezember 2020.</p> <p>Der Datenschnitt für die Primäranalyse erfolgte am 23. August 2021. Ein 2. Datenschnitt erfolgte am 5. April 2022. Der finale Datenschnitt fand am 28. April 2023 statt.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde mit dem finalen Datenschnitt am 28. April 2023 beendet. Dieser erfolgte wie im Protokoll vorgesehen, nachdem alle Patienten ein Follow-up von mindestens 2 Jahren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nach der ersten Behandlung des letzten Patienten abgeschlossen hatten.
^a nach CONSORT 2010. ^b Gemäß Studienprotokoll konnten Tumorevaluationen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT zu Baseline auch mittels Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Tatsächlich kamen in der LGG-Kohorte zur Tumorevaluation jedoch ausschließlich MRT-Untersuchungen zum Einsatz [27]. ^c Dargestellt sind ausschließlich Analysepopulationen mit Relevanz für einen statistischen Vergleich zwischen den Behandlungsarmen.		

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

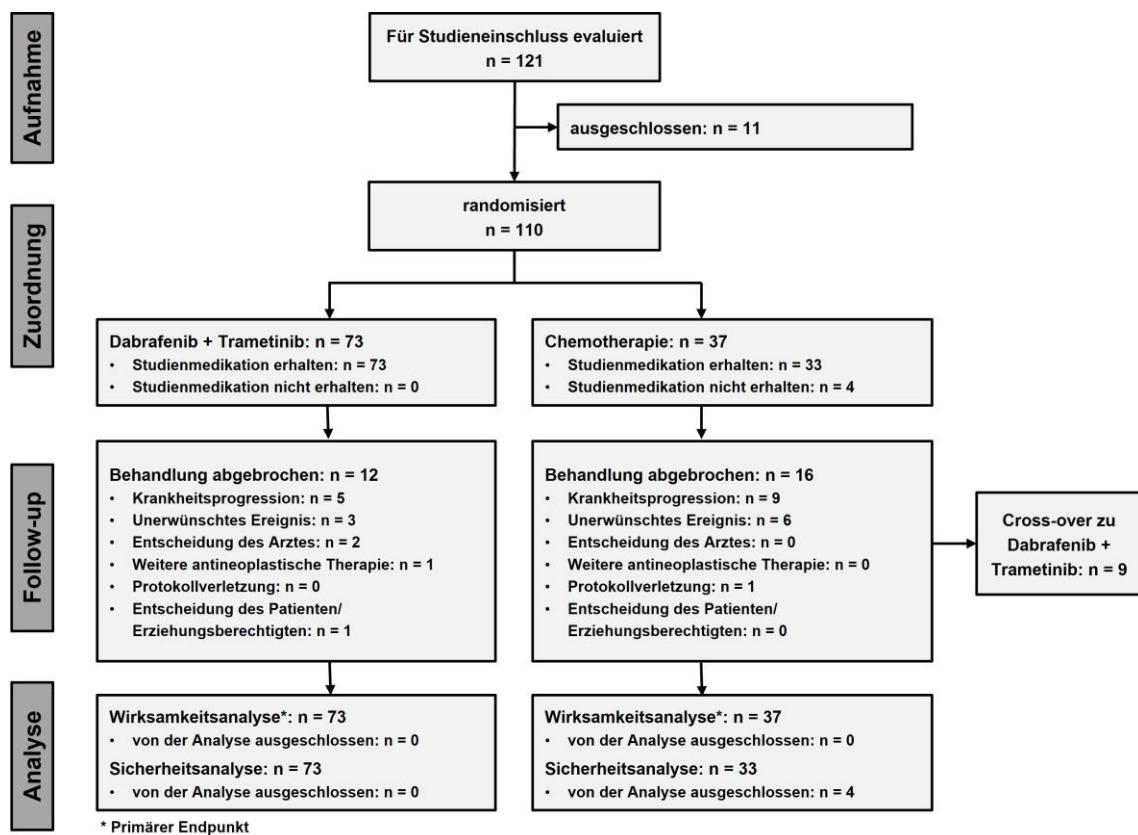


Abbildung 4-15 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie G2201 (LGG-Kohorte; 1. Datenschnitt vom 23. August 2021)

Abkürzungen: LGG, low-grade glioma.

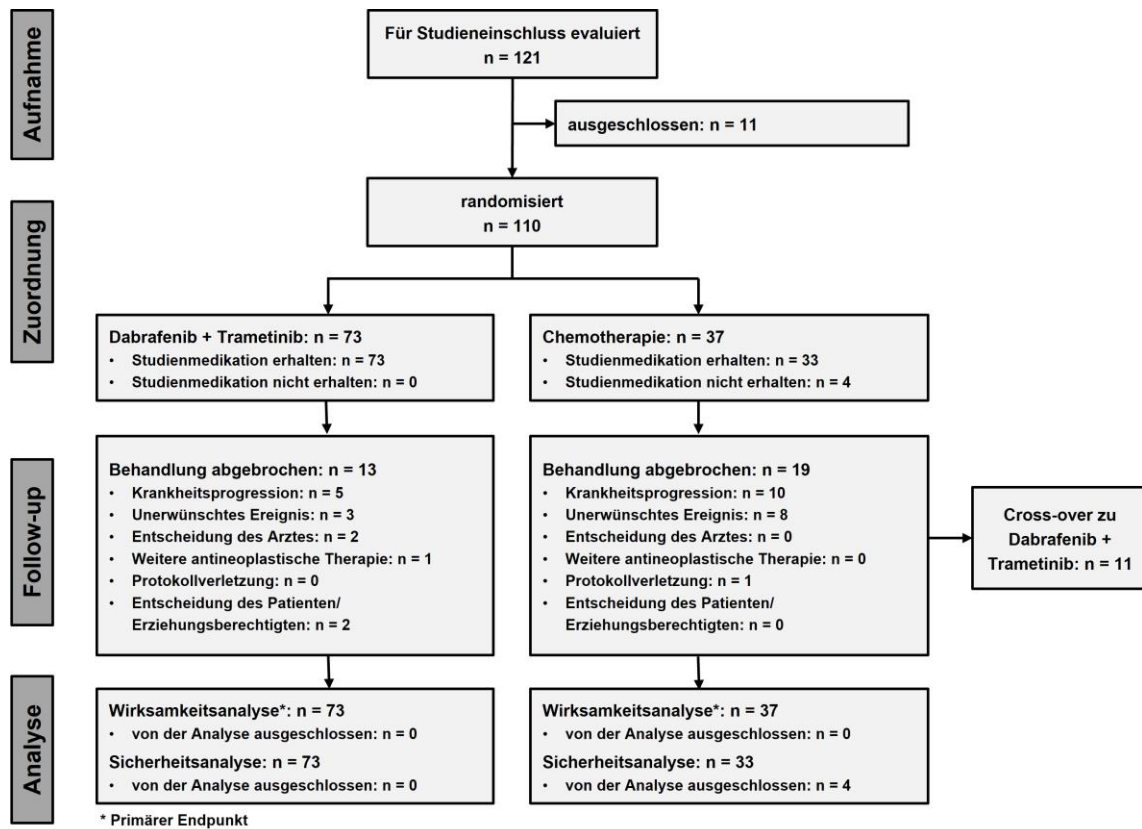


Abbildung 4-16 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie G2201 (LGG-Kohorte; 2. Datenschnitt vom 5. April 2022)

Abkürzungen: LGG, low-grade glioma.

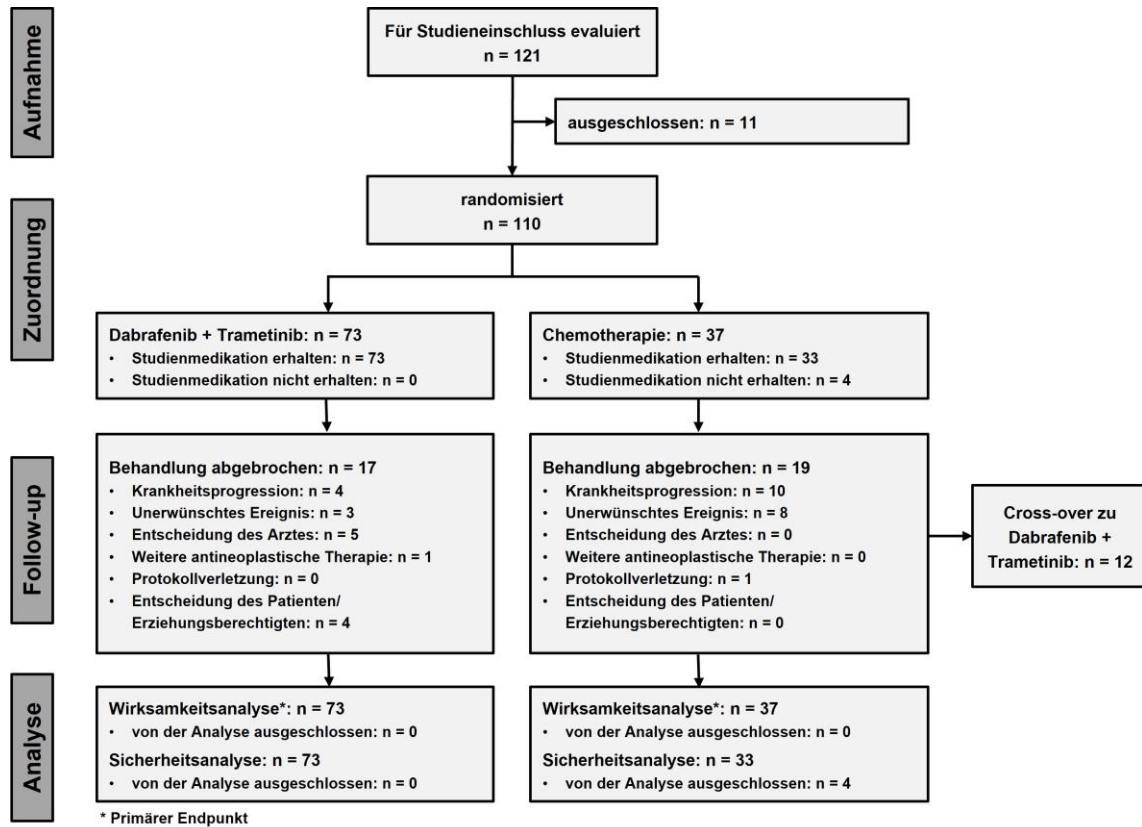


Abbildung 4-17 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie G2201 (LGG-Kohorte; 3. Datenschnitt vom 28. April 2023)

Abkürzungen: LGG, low-grade glioma.

Tabelle 4-63 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie G2201

Zeitpunkt	Screening	Behandlungsphase										EOT-Visite	Post-Treatment-Follow-up	Survival-Follow-up	
		Woche									ab Woche 72 alle 16 Wochen ^a	Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis	Alle 16 Wochen	Alle 3 Monate	
		1	5	8	16	24	32	40	48	56					
Tumorevaluation	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ^b	
PROMIS PGH-7+2		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ^b	
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich														
Antineoplastische Therapien nach Ende der Studienbehandlung													x	x	x
Survival-Follow-up															x

Es sind nur die Erhebungszeitpunkte der für die Nutzenbewertung relevanten Variablen dargestellt.

^a nur bei Patienten im Dabrafenib + Trametinib-Arm; Bei Patienten im Chemotherapie-Arm fanden entsprechende Visiten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups statt.

^b bis zur zentral bestätigten Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung; Bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurden die Visiten weiterhin durchgeführt.

Abkürzungen: EOT, end of treatment; PGH-7+2, Pediatric Global Health 7+2; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-64 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

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

ja **unklar** **nein**

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

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

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
