

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 4A

*Kombinationstherapie mit Binimetinib zur Behandlung
von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem
oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-
Mutation*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis	21
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	23
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	24
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung.....	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	42
4.2.3 Informationsbeschaffung	48
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	48
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	48
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	49
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	51
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	51
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	53
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	54
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	54
4.2.5.2.2.1 Mortalität	55
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	56
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	58
4.2.5.2.2.4 Sicherheit.....	59
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	62
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	64
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	67
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	67
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	69
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	71
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	73
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	75
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	76

4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	76
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	79
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	80
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	80
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	80
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	80
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	81
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	86
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche.....	87
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	88
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	88
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	106
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	107
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT	109
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	244
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	267
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	267
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	267
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	268
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	268
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	269
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	269
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	270
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	270
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	270
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	270
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	271
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	271
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	276
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	276
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	279
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	288
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	289
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	289
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	289
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	290
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	290
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	292
4.7	Referenzliste	293

Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	299
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	313
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	317
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)	318
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	431
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	464

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib (signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,05$) sind fett markiert).....	31
Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung für einen adjustierten indirekten Vergleich mit der zVT Vemurafenib/Cobimetinib.....	44
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	77
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche	86
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche	87
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekten Vergleich.....	89

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekten Vergleich	92
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekten Vergleich ...	93
Tabelle 4-23: Übersicht zu den Datenschnitten der COLUMBUS-Studie.....	97
Tabelle 4-24: Ausgewertete Studienpopulation (COLUMBUS)	99
Tabelle 4-25: Übersicht zu den Datenschnitten der coBRIM-Studie	100
Tabelle 4-26: Übersicht zu den Datenschnitten, die im indirekten Vergleich verwendet wurden	103
Tabelle 4-27: Vergleich des Brückenkomparators Vemurafenib (COLUMBUS vs. coBRIM)	105
Tabelle 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekten Vergleich	106
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekten Vergleich.....	107
Tabelle 4-30: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	109
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	109
Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunktes „Gesamtüberleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	110
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	111
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS)	112
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus RCT (coBRIM).....	114
Tabelle 4-36: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib	116
Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	117
Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	117
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	118
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS).....	119
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus RCT (coBRIM).....	124
Tabelle 4-42: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/ Vemurafenib	126
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	127

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes „Tumoransprechen“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	127
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumoransprechen“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	129
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen), zentral“ aus RCT (COLUMBUS)	130
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen), lokal“ aus RCT (COLUMBUS)	131
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen), lokal“ aus RCT (coBRIM)	132
Tabelle 4-49: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Tumoransprechen – Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen), lokal“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib	133
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus RCT (COLUMBUS)	134
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus RCT (COLUMBUS)	135
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus RCT (COLUMBUS)	137
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus RCT (COLUMBUS)	138
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus RCT (coBRIM)	139
Tabelle 4-55: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen), lokal“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib	140
Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	141
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunktes „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ in der COLUMBUS-Studie	142
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ in der COLUMBUS-Studie	142
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ aus RCT (COLUMBUS)	143
Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	145
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	145

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	147
Tabelle 4-63: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-64: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS)	150
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (coBRIM).....	156
Tabelle 4-67: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib	158
Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	160
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunktes „Krankheitssymptomatik EQ-5D VAS“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM.....	160
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM.....	162
Tabelle 4-71: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel	163
Tabelle 4-72: Berücksichtigungsanteil für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ nach Erhebungszeitpunkt aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	163
Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (7 bzw. 10 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS)	164
Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	167
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM.....	167
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM	168
Tabelle 4-77: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS)	170
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (coBRIM)	174

Tabelle 4-80: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib....	176
Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	177
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ in der COLUMBUS-Studie.....	178
Tabelle 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ in der COLUMBUS-Studie.....	178
Tabelle 4-84: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	179
Tabelle 4-85: Berücksichtigungsanteil des FACT-M nach Erhebungszeitpunkt.....	180
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS).....	181
Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	186
Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM.....	187
Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM.....	188
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS).....	190
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE (Monate)“ aus RCT (coBRIM).....	194
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS).....	195
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate)“ aus RCT (coBRIM).....	211
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach PT, die bei mehr als 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS).....	212
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS).....	216
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse (Monate)“ aus RCT (coBRIM).....	235
Tabelle 4-97: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Zeit bis zum UE“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib.....	239
Tabelle 4-98: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Endpunkte „Zeit bis zum UE nach SOC“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib.....	240
Tabelle 4-99: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Endpunkte „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib.....	241

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) für die Endpunkte PFS und OS (präspezifizierten Subgruppenanalysen COLUMBUS)	245
Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) für jeden Endpunkt bezüglich der Subgruppen Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung (Metastasierung) für COLUMBUS.....	246
Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für LDH-Wert zu Baseline für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“	248
Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Grad der Metastasierung für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigt + unbestätigt; Monate), zentral“	249
Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Schmerz – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“	249
Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Atemnot – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“	250
Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“	251
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Obstipation –Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“	251
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Grad der Metastasierung für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“	252
Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Indexscore – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“	253
Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“	253
Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“	254
Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), melanomspezifische Subskala –Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“	255
Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) pro Endpunkt bezüglich der Subgruppen Region, ECOG-PS, LDH-Wert und BRAF-Mutationsstatus (COLUMBUS) ...	256
Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) für den Endpunkt „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse“ bezüglich der Subgruppen Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung (Metastasierung) für COLUMBUS	260

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline LDH für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Übelkeit und Erbrechen“ (COLUMBUS)	264
Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik –Obstipation“ (COLUMBUS).....	265
Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum UE“ (COLUMBUS)	265
Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Grad der Metastasierung für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten (CTCAE ≥ 3)“ (COLUMBUS)	266
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	268
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	268
Tabelle 4-121: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	269
Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	270
Tabelle 4-123: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [2]	276
Tabelle 4-124: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden.....	278
Tabelle 4-125: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib (signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,05$) sind fett markiert)	280
Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	288
Tabelle 4-127: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien	292
Tabelle 4-128: Suchstrategie für RCT in MEDLINE (Encorafenib/Binimetinib).....	300
Tabelle 4-129: Suchstrategie für RCT in EMBASE (Encorafenib/Binimetinib).....	301
Tabelle 4-130: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries (Encorafenib/Binimetinib).....	303
Tabelle 4-131: Suchstrategie für RCT in MEDLINE (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)	304
Tabelle 4-132: Suchstrategie für RCT in EMBASE (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)	305
Tabelle 4-133: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)	306
Tabelle 4-134: Suchstrategie für RCT in MEDLINE (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib).....	307
Tabelle 4-135: Suchstrategie für RCT in EMBASE (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib).....	309
Tabelle 4-136: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib).....	311

Tabelle 4-137: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (Encorafenib/Binimetinib).....	313
Tabelle 4-138: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)	314
Tabelle 4-139: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib).....	315
Tabelle 4-140: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliographischen Literaturrecherche (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib).....	317
Tabelle 4-141: Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien (direkter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)	318
Tabelle 4-142: Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)	336
Tabelle 4-143: Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien (indirekter Vergleich, Vemurafenib/Cobimetinib).....	354
Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die COLUMBUS-Studie	431
Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die coBRIM-Studie (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]).....	447
Tabelle 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die COLUMBUS-Studie.....	465
Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die coBRIM-Studie	480

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib/Binimetinib (direkte Evidenz)	70
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie und Vemurafenib als Komparator.	83
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie und Vemurafenib als Komparator.	85
Abbildung 4-4: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib	110
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1, 19.05.2016.	113
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1A, 09.11.2016.	113
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	114
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der coBRIM-Studie, Datenschnitt 4, 28.08.2015 (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25])	115
Abbildung 4-9: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib	117
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1, 19.05.2016.	121
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1, 19.05.2016.	122
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1A, 09.11.2016.	122
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1A, 09.11.2016.	123
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	123

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	124
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der coBRIM-Studie, Datenschnitt 3, 16.01.2015 (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]).....	125
Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/ Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib.....	127
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	135
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	136
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	138
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	139
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	143
Abbildung 4-23: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/ Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib.....	145
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	152
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	152
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Schmerz – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	153
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Atemnot – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	153
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	154

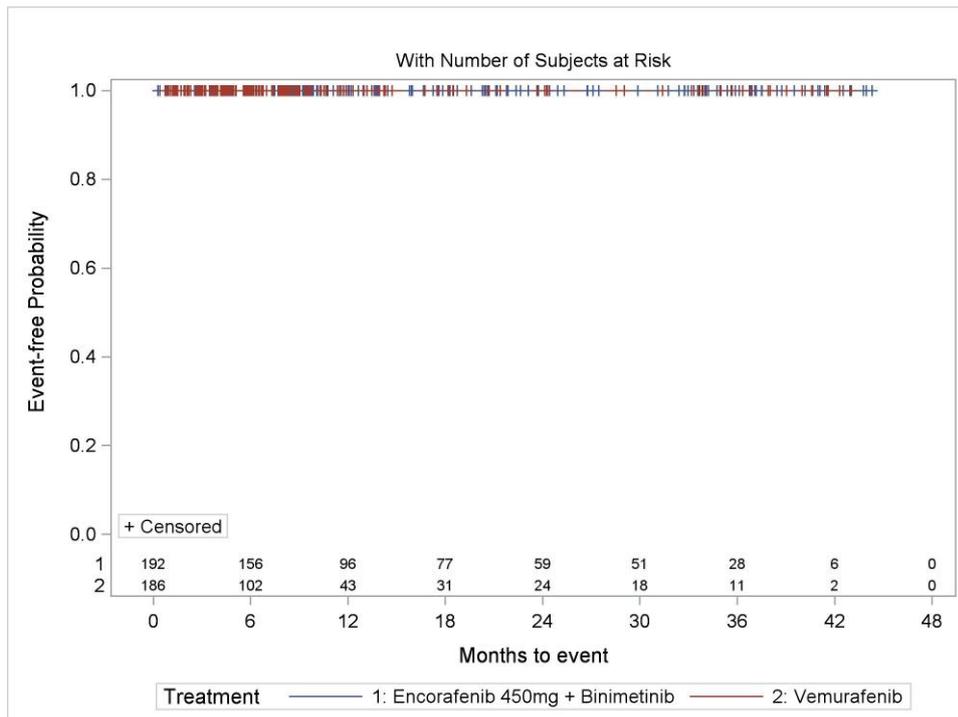
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Appetitverlust – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	154
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Obstipation – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	155
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Diarrhoe – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	155
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	156
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	165
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	165
Abbildung 4-35: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/ Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib.....	167
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Körperliche Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	171
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Rollenfunktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	172
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	172
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	173
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Soziale Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	173
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Globaler Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	174
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Indexscore – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	182

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	183
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	183
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	184
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	184
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Melanom-Subskala – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	185
Abbildung 4-48: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib.....	186
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	191
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	191
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	192
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	192
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 4 (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	193
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 5 (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	193
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	198
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	198

Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	199
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Herzerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	199
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	200
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Immunsystems“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	200
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Psychiatrische Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	201
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Augenerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	201
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	202
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	202
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Untersuchungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	203
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	203
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	204
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	204
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	205

Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	205
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	206
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	206
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum unerwünschten Ereignis nach SOC (Monate) – SOC Gefäßerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.....	207
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	207
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	208
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Endokrine Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	208
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Produktprobleme“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	209
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	209
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Soziale Umstände“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	210
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Ermüdung“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	219
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Pyrexie (PT Fieber)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	220
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Diarrhoe“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	220
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Übelkeit“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	221

Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Erbrechen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	221
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Appetit vermindert“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	222
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Pneumonitis“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	222
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	223
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Anämie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	223
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hämorrhagien (Blutungen)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	224
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Thrombozytopenie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	224
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	225
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte AST (Aspartat-Aminotransferase)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	225
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte ALT (Alanin-Aminotransferase)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	226
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ..	226
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	227



Abbildung

4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Retinalvenenverschluss“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. 227

Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. 228

Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Photosensitivitätsreaktionen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. 228

Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Photosensitivitätsreaktionen vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. 229

Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Rash/Exanthem (Hautausschlag)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. 229

Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. 230

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Alopezie (Haarausfall)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. 230

Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hyperkeratose“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	231
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – kutane primäre Malignitäten“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	231
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad ≥ 2 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	232
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – QTC-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	232
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hypertension“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	233
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Arthralgie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	233
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017. ...	234
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hypersensitivität“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.	234
Abbildung 4-111: Flow-Chart zum Patientenfluss in Teil 1 der COLUMBUS-Studie (Datenschnitt 2, 07. November 2017).....	446
Abbildung 4-112: Flowchart für die coBRIM-Studie (GO28141) (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25])	463

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
Anti-PD1/PL1	Anti-programmed cell death (ligand) 1
BIRC	<i>Blinded Independent Review Committee</i>
BRAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma –Isoform B</i>
CHMP	<i>Committee for medicinal products for human use</i>
Combo450	Encorafenib 450 mg einmal täglich + Binimetinib 45 mg zweimal täglich
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CR	Vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>)
CSR	Studienbericht (<i>clinical study report</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>)
ECOG-PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer–Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D	<i>EuroQol-5 dimensions</i>
FACT-G	<i>Function Assessment of Cancer Therapy- General</i>
FACT-M	<i>Function Assessment of Cancer Therapy- Melanoma</i>
FAS	<i>Full analysis set</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktat-Dehydrogenase
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEK	<i>Mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) kinase</i>
MCID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (<i>minimal clinical important difference</i>)
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NA	Nicht verfügbar/berechenbar (<i>not available</i>)

OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrates (<i>overall response rate</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>)
p(CMH)	p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests
p(cox)	p-Wert des Cox-Modells
PD	Progrediente Erkrankung (<i>progressive disease</i>)
p(lr)	p-Wert des log-rank-Tests
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>progression-free survival</i>)
PR	Partielles Ansprechen (<i>partial response</i>)
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (<i>patient-reported outcome</i>)
PT	Bevorzugter Begriff (<i>preferred term</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	Relatives Risiko (<i>risk ratio</i>)
SD	Stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (<i>system organ class</i>)
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (<i>time to response</i>)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Grenze des Normalen (<i>upper limit of normal</i>)
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Encorafenib ist in Kombination mit Binimetinib zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Die Fragestellung, anhand derer im Rahmen dieses Dossiers der medizinische Zusatznutzen untersucht werden soll, lautet wie folgt: Was ist der medizinisch relevante Zusatznutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation?

Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aufgezeigt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom wurde im Rahmen des Beratungsgespräch durch den G-BA wie folgt festgelegt:

Bei nicht-vorbehandelten Patienten:

*Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib (**Vemurafenib/Cobimetinib**) oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (**Dabrafenib/Trametinib**).*

Bei vorbehandelten Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

Nicht-vorbehandelte Patienten

Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der beiden genannten Therapien nachgewiesen werden. Da die Zulassungsstudie COLUMBUS einen signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie zeigt, wählt Pierre Fabre zur Herleitung des Zusatznutzens die Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib. Es wird somit untersucht, ob die Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib als Monotherapie auch gegenüber Vemurafenib als Kombinationstherapie mit Cobimetinib besteht.

Vorbehandelte Patienten

5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO schreibt vor, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Bei den Nutzenbewertungsverfahren zu den beiden weiteren BRAF/MEK-

Inhibitor-Kombinationstherapien Vemurafenib/Cobimetinib sowie Dabrafenib/Trametinib wurde jeweils die Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung möglicher Vortherapien betrachtet, d. h. es wurde *keine* Aufteilung der Patientenpopulation in nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten vorgenommen. Gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO gilt aus Sicht von Pierre Fabre das gleiche für das vorliegende Verfahren, d. h. der Zusatznutzen für Encorafenib/Binimetinib ist ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu untersuchen.

Darüber hinaus ist die Abweichung von den vorhergehenden Verfahren für Pierre Fabre nicht nachvollziehbar, da keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientenpopulation vorliegt. Bei einer Aufteilung des Anwendungsgebiets müssen grundsätzlich beide Teilpopulationen für eine Therapie mit einer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination geeignet sein, da ansonsten Encorafenib/Binimetinib keine Therapieoption für diese Patienten wäre und die Teilpopulation somit nicht im Anwendungsgebiet läge. Eine direkt aufeinanderfolgende Behandlung mit zielgerichteten Therapien in der ersten (nicht-vorbehandelte Situation) und zweiten Linie (vorbehandelte Situation) wird in der klinischen Praxis nicht durchgeführt, da eine zielgerichtete Therapielinie aufgrund von Resistenzbildung beendet wird. Wie bereits molekularbiologisch gezeigt, macht ein weiterer gleichsinniger Eingriff in den MAPK-Signalweg nach Resistenzinduktion durch BRAF/MEK-Inhibition keinen Sinn. Auch in Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Encorafenib/Binimetinib wird darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit der Encorafenib/Binimetinib-Kombination bei Patienten, die zuvor mit einem BRAF-Inhibitor behandelt worden sind, geringer sind. Ähnliche Vermerke liegen ebenfalls in der Fachinformation der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren vor. Entsprechend weisen nach BRAF/MEK-Inhibition verabreichte BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen klinisch eine sehr limitierte Wirkung auf. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapiealternative der Immun-Checkpoint-Inhibition ist daher primär die Anwendung dieses Therapieprinzips zu erwarten. BRAF/MEK-Inhibitor-vorbehandelte Patienten fallen somit nicht unter das Therapiegebiet von Encorafenib/Binimetinib. Für das vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten kommen daher, wenn überhaupt, nur diejenigen Patienten in Frage, die mit einer Immun-Checkpoint-Therapie vorbehandelt worden sind. Für diese Patienten kann als Folgetherapie aber nur eine der zielgerichteten Therapieoptionen verwendet werden, da Immun-Checkpoint-Therapie aufgrund des gleichen Wirkmechanismus üblicherweise ebenfalls nicht sequentiell angewendet werden.

Die zVT lautet dementsprechend für das gesamte Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib „Vemurafenib/Cobimetinib *oder* Dabrafenib/Trametinib“, wobei Pierre Fabre die Kombination **Vemurafenib/Cobimetinib** für die Herleitung des Zusatznutzens auswählt.

Patientenrelevante Endpunkte in der hier vorliegenden Indikation sind im Allgemeinen Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und Verträglichkeit.

Datenquellen

Die Zulassungsstudie COLUMBUS zeigt einen signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie in den Bereichen Mortalität, Morbidität,

Lebensqualität und Sicherheit. Um zu prüfen, ob die Überlegenheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie auch gegenüber der Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib besteht, wurde zur Untersuchung des Zusatznutzens ein adjustierter indirekter Vergleich von Encorafenib/Binimetinib mit Vemurafenib/Cobimetinib über Vemurafenib als Brückenkompator durchgeführt. Dazu wurden die Studien COLUMBUS (Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib) und coBRIM (Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib) verwendet.

Als Quellen für COLUMBUS dienten unternehmenseigene Dokumente, während als Quellen für coBRIM hauptsächlich das Nutzendossier zu Cobimetinib herangezogen wurde.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eingeschlossen wurden RCT mit erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation, die mit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie in der zugelassenen Dosierung behandelt wurden, sowie Studien die mit einem Wirkstoff der zVT behandelt wurden und sich für einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Vemurafenib eignen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien und deren Erläuterung sind ausführlich in Abschnitt 4.2.2 dargestellt. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden nur solche Studien herangezogen, welche die Einschlusskriterien erfüllen. Bei der systematischen Literaturrecherche wurden dabei die Studien COLUMBUS (Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib) und coBRIM (Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib) identifiziert.

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

Für Encorafenib/Binimetinib und die zVT Vemurafenib/Cobimetinib oder Dabrafenib/Trametinib liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Daher wurde für die Herleitung des Zusatznutzens ein adjustierter indirekter Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib durchgeführt.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise werden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studienebene als auch für jeden patientenrelevanten Endpunkt detailliert im Anhang 4-F beschrieben.

Das Design und Methodik der eingeschlossenen Studien COLUMBUS und coBRIM wird ausführlich in Abschnitt 4.3.2.1 und entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) in Anhang 4-E dargestellt.

Die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie wurden hinsichtlich des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens in Abschnitt 4.3.2.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt dargestellt und beschrieben. Zur Beurteilung des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib berechnet und dargestellt. Eine meta-analytische Zusammenfassung der Ergebnisse war nicht möglich, da für jede der Behandlungen nur jeweils eine Studie vorlag.

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wurden anhand der Ergebnisse des indirekten Vergleichs unter Berücksichtigung der Validität der herangezogenen Endpunkte, der Studienqualität und der Evidenzstufen vorgenommen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zum Vergleich der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie mit der ausgewählten zVT Vemurafenib/Cobimetinib wurde ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [1] vorgelegt. Als Brückenkompator für den indirekten Vergleich diente Vemurafenib, sodass der indirekte Vergleich unmittelbar auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib aufsetzen konnte. Die BRAF/MEK-Inhibitor-kombinationen, die bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden, zeigen einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der damaligen zVT Vemurafenib für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet.

Um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, werden die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie auch unabhängig vom indirekten Vergleich detailliert dargestellt. Es besteht eine Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib in den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Diese eindeutigen Vorteile gegenüber der Monotherapie liegen auch gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie vor, wie der indirekte Vergleich deutlich zeigt.

Für den Endpunkt „**Gesamtüberleben (OS)**“ weist Encorafenib/Binimetinib im direkten Vergleich eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie auf (HR [95 % KI] = 0,61 [0,466; 0,789], $p = 0,0002$). Das mediane OS beträgt unter Encorafenib/Binimetinib 33,61 Monate, und unter der Vemurafenib-Monotherapie lediglich 16,92 Monate.

Im indirekten Vergleich zeigt sich ein Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95 % KI] = 0,87 [0,60;1,24]).

Für den Endpunkt „**Progressionsfreies Überleben (PFS)**“ (zentrales Review) zeigt sich im direkten Vergleich eine deutliche statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie (HR [95 % KI] = 0,51 [0,394;0,671], $p < 0,0001$). Das mediane PFS beträgt unter Encorafenib/Binimetinib 14,88 Monate und ist gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie (7,29 Monate) mehr als doppelt so lang.

Im indirekten Vergleich werden die Ergebnisse des Prüfarzt-beurteilten PFS (lokales Review) herangezogen. Hier zeigt sich ein Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95 % KI] = 0,81 [0,57; 1,13]).

Im Rahmen des „**Tumoransprechens**“ werden die Endpunkte „Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen; ORR)“, „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ und „Dauer des Ansprechens

(bestätigtes Ansprechen; DOR)“ betrachtet. Die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie für das bestätigte ORR im zentralen (RR [95 % KI] = 1,55 [1,26; 1,89], $p < 0,0001$) und im lokalen Review (RR [95 % KI] = 1,52 [1,28; 1,79], $p < 0,0001$), für die TTR im zentralen (HR [95 % KI] = 1,49 [1,164; 1,913], $p = 0,0016$) und lokalen Review (HR [95 % KI] = 1,40 [1,107; 1,776], $p = 0,0050$) und für die DOR im zentralen (HR [95 % KI] = 0,61 [0,415; 0,904], $p = 0,0135$) und lokalen Review (HR [95 % KI] = 0,54 [0,389; 0,744], $p = 0,0002$).

Im indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib wurden die Parameter ORR (lokales Review, RR [95 % KI] = 1,09 [0,87; 1,36]) und DOR (lokales Review, RR [95 % KI] = 0,90 [0,57; 1,41]) verglichen. Hier liegen Trends zugunsten von Encorafenib/Binimetinib vor, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichen.

Die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie zeigen für den Endpunkt **„Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (1 Punkt)“**, dass das Risiko einer Verschlechterung des ECOG-PS im Encorafenib/Binimetinib-Arm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm um 46 % reduziert ist (HR [95 % KI] = 0,54 [0,401; 0,733], $p < 0,0001$; mediane Zeit bis zur Verschlechterung 15,70 vs. 7,39 Monate).

Ein indirekter Vergleich mit Vemurafenib/Cobimetinib ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da diese Auswertung für Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib nicht vorliegt.

Für den Endpunkt **„Krankheitssymptomatik (EORTC QLO-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“** liegt im direkten Vergleich gegenüber Vemurafenib für die Symptome Fatigue (HR [95 % KI] = 0,60 [0,467; 0,784], $p = 0,0001$), Schmerz (HR [95 % KI] = 0,55 [0,415; 0,736], $p < 0,0001$), Schlaflosigkeit (HR [95 % KI] = 0,60 [0,435; 0,838], $p = 0,0025$), Appetitverlust (HR [95 % KI] = 0,44 [0,319; 0,620], $p < 0,0001$) und Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,59 [0,434; 0,805], $p = 0,0009$) jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Encorafenib/Binimetinib vor.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib zeigt statistisch signifikante Vorteile für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie in Bezug auf die Symptome Appetitverlust (HR [95 % KI] = 0,51 [0,33; 0,77]) und Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,30 [0,20; 0,45]). Encorafenib/Binimetinib zeigt für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib.

Für den Endpunkt **„Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“** liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib vor (HR [95 % KI] = 0,47 [0,353; 0,634], $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte).

Ein indirekter Vergleich ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da die Auswertung des Endpunkts in COLUMBUS und coBRIM nicht vergleichbar ist.

Der direkte Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib zeigt für den Endpunkt **„Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“** in den Bereichen globaler Gesundheitszustand (HR [95 % KI] = 0,57 [0,425; 0,759], $p = 0,0001$), körperliche Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,446; 0,802], $p = 0,0006$), Rollenfunktion (HR [95 % KI] = 0,57 [0,432; 0,751], $p < 0,0001$), emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,55 [0,388; 0,770], $p = 0,0005$) und soziale Funktion (HR [95 % KI] = 0,58 [0,438; 0,778], $p = 0,0002$) – und somit in fast allen Funktionsskalen – statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie.

Im indirekten Vergleich ist dieser Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib in signifikantem Ausmaß für die Funktionsskalen Rollenfunktion (HR [95 % KI] = 0,61 [0,42; 0,87]) und emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,39; 0,94]) erkennbar. Encorafenib/Binimetinib zeigt für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib.

Für den Endpunkt **„Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“** liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Indexscore vor (HR [95 % KI] = 0,56 [0,425; 0,724], $p < 0,0001$). Auch nahezu alle Subskalen des FACT-M zeigen Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib: körperliches Wohlbefinden (HR [95 % KI] = 0,53 [0,396; 0,719], $p < 0,0001$), funktionales Wohlbefinden (HR [95 % KI] = 0,70 [0,520; 0,955], $p = 0,0239$) und emotionales Wohlbefinden (HR [95 % KI] = 0,65 [0,434; 0,967], $p = 0,0335$).

Ein indirekter Vergleich dieses Endpunkts war nicht möglich, da diese Auswertung für Vemurafenib/Cobimetinib versus Vemurafenib nicht vorliegt.

Endpunkt „Sicherheit“

Encorafenib/Binimetinib erweist sich sowohl im direkten Vergleich gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie als auch im indirekten Vergleich gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie als gut verträglich und sicher.

Sowohl bei der Zeit bis zum UE (HR [95 % KI] = 0,73 [0,593; 0,910], $p = 0,0047$), der Zeit bis zum SUE (HR [95 % KI] = 0,65 [0,468; 0,910], $p = 0,0119$) als auch bei der Zeit bis zum schweren UE (CTCAE ≥ 3) (HR [95 % KI] = 0,63 [0,482; 0,814], $p = 0,0005$) zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil im direkten Vergleich mit Vemurafenib, der auch im indirekten Vergleich mit Vemurafenib/Cobimetinib vorliegt: Zeit bis zum UE (HR [95 % KI] = 0,66 [0,50; 0,88]), Zeit bis zum SUE (HR [95 % KI] = 0,51 [0,32; 0,82]), Zeit bis zum schweren UE (CTCAE ≥ 3) (HR [95 % KI] = 0,48 [0,34; 0,68]) und Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (HR [95 % KI] = 0,36 [0,17; 0,76]).

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs zeigen für die UE sowohl positive als auch negative Effekte der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie, wobei die positiven Effekte überwiegen.

Statistisch signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib liegen vor für die Zeit bis zu folgenden UE von besonderem Interesse: Pyrexie/Fieber (HR [95 % KI] = 0,47 [0,304; 0,732]), Verminderter Appetit (HR [95 % KI] = 0,38 [0,216; 0,681]), Infektionen (HR [95 % KI] = 0,69 [0,514; 0,919]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95 % KI] = 0,10 [0,045; 0,203]), Rash/Exanthem (HR [95 % KI] = 0,22 [0,164; 0,304]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 0,07 [0,019; 0,225]), Alopezie (HR [95 % KI] = 0,26 [0,164; 0,407]), Hyperkeratose (HR [95 % KI] = 0,35 [0,218; 0,557]), Kutane primäre Malignitäten (HR [95 % KI] = 0,18 [0,089; 0,382]) und Arthralgie (HR [95 % KI] = 0,38 [0,264; 0,538]).

Lediglich für die Zeit bis zu folgenden UE von besonderem Interesse konnte ein Nachteil gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie beobachtet werden: Erbrechen (HR [95 % KI] = 1,62 [1,038; 2,523]), Hämorrhagien (HR [95 % KI] = 1,97 [1,101; 3,513]), Erhöhung von Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE- Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 3,12 [1,411; 6,886]), erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum (HR [95 % KI] = 8,47 [3,362; 21,347]), Netzhautablösungen oder zentral seröse Retinopathie (HR [95 % KI] = 8,22 [2,923; 23,121]) und Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes (HR [95 % KI] = 4,38 [1,284; 14,928]).

Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zeigte im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in keinem der Verträglichkeitsendpunkte statistisch signifikante Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib. Bei der Betrachtung der UE von besonderem Interesse, liegt im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombination für die Zeit bis zu folgenden UE vor: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 % KI] = 0,61 [0,41; 0,91]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95 % KI] = 0,05 [0,02; 0,12]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 0,07 [0,02; 0,24]), Rash/Exanthem (HR [95 % KI] = 0,22 [0,15; 0,34]), Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,37 [0,24; 0,57]), Fieber/Pyrexie (HR [95 % KI] = 0,40 [0,23; 0,70]), verminderter Appetit (HR [95 % KI] = 0,43 [0,21; 0,86]), Hypertension (HR [95 % KI] = 0,43 [0,20; 0,95]) und Arthralgie (HR [95 % KI] = 0,49 [0,31; 0,77]).

Subgruppenanalysen

Bei den Studien COLUMBUS und coBRIM wurden z.T. Hinweise auf Interaktion festgestellt, deren Aussagekraft jedoch als eher gering eingeschätzt wird, da sie nur bei wenigen ausgewählten Endpunkten und nicht konsistent für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal auftreten. Zudem zeigen die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen keine relevanten Abweichungen von denen der Gesamtpopulation, sodass für den indirekten Vergleich sowie zur Herleitung des Zusatznutzens jeweils die Gesamtpopulation der COLUMBUS- und der coBRIM-Studie herangezogen wurde.

Fazit

Die Überlegenheit in der Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie wurde gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie basierend auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie COLUMBUS nachgewiesen.

Insgesamt zeigen der direkte Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib sowie auch der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib eine deutliche und klinisch bedeutsame Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib in der Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms. Insbesondere hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, der Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils liegt eine Überlegenheit gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms beruht auf § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV [2]. Gemäß dieser Definition werden die Schweregrade der jeweiligen Endpunkte und das Ausmaß der Verbesserung gegenüber der zVT der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

In der folgenden Übersicht sind das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrundeliegenden Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib dargestellt (Tabelle 4-1, Details siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1). Die Ergebnisse des direkten Vergleichs der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie aus der Zulassungsstudie COLUMBUS, welche den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Encorafenib/ Binimetinib gegenüber Vemurafenib belegen, sind ebenfalls dem Abschnitt 4.3.2.1.3 zu entnehmen.

Tabelle 4-1: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib (signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,05$) sind fett markiert)

Bezeichnung des Endpunktes	Effektmaß; [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,87 [0,60; 1,24]	Kein Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^a	HR = 0,81 [0,57; 1,13]	Kein Zusatznutzen
Tumoransprechen ^b		Kein Zusatznutzen
Gesamtansprechrates ^a (ORR)	RR = 1,09 [0,87; 1,36]	
Dauer des Ansprechens ^a (DOR)	HR = 0,90 [0,57; 1,41]	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)		Beträchtlicher Zusatznutzen
Fatigue	HR = 0,82 [0,58; 1,15]	
Übelkeit und Erbrechen	HR = 0,70 [0,47; 1,04]	
Schmerz	HR = 0,92 [0,63; 1,34]	
Atemnot	HR = 0,82 [0,52; 1,29]	
Schlaflosigkeit	HR = 0,99 [0,64; 1,53]	

Bezeichnung des Endpunktes	Effektmaß; [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Appetitverlust	HR = 0,51 [0,33; 0,77]	
Obstipation	HR = 1,40 [0,87; 2,23]	
Diarrhoe	HR = 0,30 [0,20; 0,45]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)		Geringer Zusatznutzen
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,73 [0,50; 1,07]	
Körperliche Funktion	HR = 0,85 [0,58; 1,27]	
Rollenfunktion	HR = 0,61 [0,42; 0,87]	
Emotionale Funktion	HR = 0,60 [0,39; 0,94]	
Kognitive Funktion	HR = 1,12 [0,76; 1,66]	
Soziale Funktion	HR = 0,72 [0,49; 1,05]	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse^c		Beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum UE	HR = 0,66 [0,50; 0,88]	
Zeit bis zum SUE	HR = 0,51 [0,32; 0,82]	
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte	HR = 0,36 [0,17; 0,76]	
Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad ≥ 3	HR = 0,48 [0,34; 0,68]	
Zeit bis zum UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR = 0,61 [0,41; 0,91]	
Zeit bis zum UE Photosensitivitätsreaktion	HR = 0,05 [0,02; 0,12]	
Zeit bis zum UE Rash/Exanthem	HR = 0,22 [0,15; 0,34]	
Zeit bis zum UE Rash/Exanthem vom CTCAE Grad ≥ 3	HR = 0,07 [0,02; 0,24]	
Zeit bis zum UE Diarrhoe	HR = 0,37 [0,24; 0,57]	
Zeit bis zum UE Fieber/Pyrexie	HR = 0,40 [0,23; 0,70]	
Zeit bis zum UE Appetit vermindert	HR = 0,43 [0,21; 0,86]	
Zeit bis zum UE Hypertension	HR = 0,43 [0,20; 0,95]	
Zeit bis zum UE Arthralgie	HR = 0,49 [0,31; 0,77]	
<p>a: Ergebnisse der Prüfarzt-Beurteilung (lokales Review)</p> <p>b: Ergebnisse des bestätigten Tumoransprechens.</p> <p>c: In dieser Darstellung sind nur die UE aufgeführt, die einen signifikanten Unterschied zeigten. Alle weiteren UE sind im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.9 dargestellt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RR: Relatives Risiko; OS: overall survival (Gesamtüberleben); ORR: <i>overall response rate</i> (Gesamtansprechrate); TTR: <i>time to response</i> (Zeit bis zum Ansprechen); DOR: <i>duration of response</i> (Dauer des Ansprechens); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>		

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie. Im indirekten Vergleich zur Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie wird das Mortalitätsrisiko um 13 % gesenkt. Dabei handelt es sich um eine deutliche, klinisch relevante Verbesserung der Prognose für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom, bei denen eine Heilung in der Regel nicht erreicht werden kann. Das mediane OS unter Encorafenib/Binimetinib beträgt 33,6 Monate, während es unter Vemurafenib/Cobimetinib bei nur 22,3 Monaten liegt.

Im direkten Vergleich (COLUMBUS) zur Vemurafenib-Monotherapie wird unter der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie das Mortalitätsrisiko sogar um 39 % gesenkt (HR [95 % KI] = 0,61[0,466; 0,789], $p = 0,0002$; siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

Insgesamt ist in der Kategorie Mortalität der Nutzen von Encorafenib/Binimetinib gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib ist nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib. Durch die Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib wird das Risiko für Progression oder Tod um 19 % gesenkt. Das mediane PFS lag unter Encorafenib/Binimetinib bei 13,0 bzw. 14,9 Monaten (lokales bzw. zentrales Review) und unter Vemurafenib/Cobimetinib bei nur 12,3 Monaten (lokales Review). Eine Verlängerung des PFS ist im hohen Maße patientenrelevant, da eine Progression des Tumors mit einer Verschlechterung der Symptomatik in Verbindung gebracht wird und neben der körperlichen Belastung eine enorme psychische Belastung für den Patienten darstellt.

Im direkten Vergleich (COLUMBUS) zu Vemurafenib wurde das Progressionsrisiko sogar um 49 % gesenkt (zentrales Review, HR [95 % KI] = 0,51 [0,394; 0,671], $p < 0,0001$; siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

Insgesamt ist für den Endpunkt PFS der Nutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt.

Tumoransprechen

Unter dem Endpunkt Tumoransprechen werden die Gesamtansprechraten (bestätigtes Ansprechen, ORR), die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und die Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen, DOR) betrachtet.

Unter Encorafenib/Binimetinib zeigen im indirekten Vergleich 63,5 % bzw. 75,5 % (zentrales bzw. lokales Review) ein bestätigtes Tumoransprechen, während unter Vemurafenib/Cobimetinib-Arm 67,6 % der Patienten ein bestätigtes Tumoransprechen aufwiesen. Das RR

[95 % KI] liegt damit bei 1,09 [0,87; 1,36]. Zudem ist im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil von Encorafenib/Binimetinib im Hinblick auf die DOR erkennbar (HR [95 % KI] = 0,90 [0,57; 1,41]). Entsprechend lag die mediane DOR unter Encorafenib/Binimetinib bei 18,6 bzw. 16,2 Monaten (zentrales bzw. lokales Review) und unter Vemurafenib/Cobimetinib bei nur 13,0 Monaten.

Im direkten Vergleich (COLUMBUS) zwischen Encorafenib/Binimetinib und der Vemurafenib-Monotherapie zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in allen drei Parametern (bestätigte ORR, zentral: RR [95 % KI] = 1,55 [1,26; 1,89], $p < 0,0001$; TTR, zentral: HR [95 % KI] = 1,49 [1,164; 1,913], $p = 0,0016$; bestätigte DOR, zentral: HR [95 % KI] = 0,61 [0,415; 0,904], $p = 0,0135$).

Insgesamt ist für den Endpunkt Tumoransprechen der Nutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib ist nicht belegt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Bezüglich des mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptoms Appetitverlust liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zur zVT vor. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust um 10 Punkte ergibt ein HR [95 % KI] von 0,51 [0,33; 0,77]. Darüber hinaus zeigen die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des Symptoms Diarrhoe einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zur zVT zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie (HR [95 % KI] = 0,30 [0,20; 0,45]). Diarrhoe ist eine bekannte Nebenwirkung des MEK-Inhibitors Vemurafenib, welches ebenfalls bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt wird. Schwere Diarrhoe (CTCAE ≥ 3) stellt eine medizinisch relevante Belastung für den Patienten dar.

In Bezug auf die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit und Obstipation zeigen sich im indirekten Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib.

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs gegenüber Vemurafenib (COLUMBUS) weisen bei einer Vielzahl von Symptomen signifikante Unterschiede zugunsten von Encorafenib/Binimetinib auf. Es liegen keine Nachteile für Encorafenib/Binimetinib vor (Details siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

Die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen insgesamt eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter der Behandlung mit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie und somit eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

Zusammenfassung Morbidität

Die beschriebenen signifikanten Vorteile von Encorafenib/Binimetinib in der Krankheitssymptomatik (Appetitverlust und Diarrhoe) bedeuten, bei vergleichbarer Wirksamkeit in allen

anderen Morbiditätsendpunkten, für den Patienten eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung. Somit besteht mit dieser nachgewiesenen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität der untersuchten Patienten wurde mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der globale Gesundheitszustand zeigt im indirekten Vergleich unter der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie einen numerischen Vorteil gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib. Bei den Funktionsskalen körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ist kein signifikanter Unterschied zwischen den Kombinationstherapien erkennbar.

Im Bereich Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) zeigt die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie einen signifikanten Vorteil gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib (HR [95 % KI] = 0,61 [0,42; 0,87]). Darüber hinaus besteht auch ein signifikanter Unterschied zugunsten von Encorafenib/Binimetinib für den Bereich emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,39; 0,94]).

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs gegenüber Vemurafenib (COLUMBUS) weisen – mit Ausnahme der kognitiven Funktion – bei allen Funktionsskalen sowie dem globalen Gesundheitszustand signifikante Unterschiede zugunsten von Encorafenib/Binimetinib auf. Es liegen keine Nachteile für Encorafenib/Binimetinib vor (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.7).

Die Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität und damit gemäß § 5 Abs. 7 in Verbindung mit § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV einen **geringen Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit

Aufgrund der Unterschiede in der Therapiedauer zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib wird jeweils die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses analysiert.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen signifikante Unterschiede zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in zahlreichen Sicherheitsendpunkten. Es liegen keine signifikanten Nachteile für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie vor. So ist das Risiko für das Auftreten eines UE bzw. SUE unter Encorafenib/Binimetinib signifikant geringer als unter Vemurafenib/Cobimetinib (Zeit bis zum Auftreten eines UE: HR [95 % KI] = 0,66 [0,50; 0,88]); Zeit bis zum Auftreten eines SUE: HR [95 % KI] = 0,51 [0,32; 0,82]).

Außerdem ist die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie mit einer relevanten Vermeidung schwerer Nebenwirkungen assoziiert. Das Risiko für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) ist unter Encorafenib/Binimetinib 52 % geringer als unter der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie (Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , HR [95 % KI] = 0,48 [0,34; 0,68]). Auch die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, ist unter Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zur zVT signifikant verringert (HR [95 % KI] = 0,36 [0,17; 0,76]).

Bezügliche folgender UE von besonderem Interesse liegen statistisch signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombination im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses vor: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 % KI] = 0,61 [0,41; 0,91]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95 % KI] = 0,05 [0,02; 0,12]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 0,07 [0,02; 0,24]), Rash/Exanthem (HR [95 % KI] = 0,22 [0,15; 0,34]), Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,37 [0,24; 0,57]), Fieber/Pyrexie (HR [95 % KI] = 0,40 [0,23; 0,70]), verminderter Appetit (HR [95 % KI] = 0,43 [0,21; 0,86]), Hypertension (HR [95 % KI] = 0,43 [0,20; 0,95]) und Arthralgie (HR [95 % KI] = 0,49 [0,31; 0,77]). Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie ist in keinen der untersuchten Sicherheitsendpunkte Vemurafenib/Cobimetinib signifikant unterlegen.

Die ergänzende Betrachtung weiterer Sicherheitsergebnisse aus dem direkten Vergleich (COLUMBUS) von Encorafenib/Binimetinib mit der Vemurafenib-Monotherapie, deren Analyse im indirekten Vergleich aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit entsprechender Daten der coBRIM-Studie nicht möglich war, zeigen zahlreiche statistisch signifikante Vorteile und nur wenige Nachteile für die Kombinationstherapie. Die Analyse der UE nach SOC (insgesamt 25, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.9.2) zeigte statistisch signifikante Vorteile für 6 SOCs (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankung; SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) und einen signifikanten Nachteil für 1 SOC (SOC Augenerkrankungen).

Die Analyse der häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Arm auftraten, nach PT (insgesamt 42 PT, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.9.3) zeigte für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie statistisch signifikante Vorteile für 20 PT (PT Alopezie; PT Arthralgie; PT Appetit vermindert; PT Trockene Haut; PT Erythem; PT Hyperkeratose; PT Keratoakanthom; PT Keratosis pilaris; PT Myalgie; PT Schmerz in einer Extremität; PT palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom; PT palmoplantares Keratoderma; PT Lichtempfindlichkeitsreaktion; PT Pruritus generalis; PT Fieber; PT Ausschlag; PT Ausschlag makulopapulös; PT Papillom der Haut; PT Sonnenbrand, PT Gewicht erniedrigt) und 7 PTs mit statistisch signifikanten Nachteil (PT Abdominalschmerz; PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht; PT Obstipation; PT Schwindelgefühl; PT Muskelspasmen; PT Sehen verschwommen; PT Erbrechen). Diese Analysen nach SOC und PT im direkten Vergleich verdeutlichen, dass die statistisch signifikanten Vorteile gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie zugunsten der

Encorafenib/Binimetinib-Kombination überwiegen und die oben aufgeführten Vorteile in der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untermauern.

Für den Endpunkt Sicherheit ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV basierend auf einer relevanten bis weitgehenden Vermeidung schwerwiegender, und einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen, bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität und einer vergleichbaren Wirksamkeit in allen anderen erhobenen Endpunkten, eine deutliche bis große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu über 85 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und mehr als 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Beide Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die individuellen systemischen und adjuvanten Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend sind die Studienergebnisse und damit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit zum Ausmaß des Zusatznutzens

Das maligne Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und für einen Anteil von mehr als 90 % aller Hauttumor-bedingten Todesfälle verantwortlich. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im metastasierten Stadium nur noch bei 15–20 %. Die Prognose ist in diesem fortgeschrittenen Stadium nach wie vor sehr schlecht und eine Heilung unwahrscheinlich. Ziele der Behandlung sind daher primär die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) sowie eine lange Erhaltung einer adäquaten Lebensqualität. Unter den bisher verfügbaren systemischen Therapien treten häufig behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse auf, in deren Folge eine Therapieunterbrechung oder -modifikation, in einigen Fällen sogar ein Therapieabbruch, notwendig werden kann. Daher ist eine verbesserte Verträglichkeit der Medikation ein weiteres bedeutsames Behandlungsziel.

Für die systemische Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation stehen in Deutschland derzeit die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib zur Verfügung, die nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes und des Patienten, abhängig von der jeweiligen Situation des Patienten, der Erkrankungssituation sowie der Präferenz des Arztes und des Patienten ausgewählt werden. Diese beiden Therapieoptionen unterscheiden sich im

Wesentlichen nicht bezüglich ihrer Wirksamkeit, weisen aber deutliche patientenrelevante Unterschiede hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils auf. Daher ist es für die Behandlung des BRAF-V600-mutierten Melanoms von großer Relevanz neue Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit aber gleichzeitig auch gutem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung zu haben.

Der oben dargestellte Zusatznutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib besteht in der Überlegenheit bezüglich der Verbesserung der Krankheitssymptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils in Verbindung mit tendenziell günstigeren Wirksamkeitsparametern, einschließlich des Gesamtüberlebens.

Die verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie ist basierend auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie COLUMBUS nachgewiesen. Um diesen Vorteil von Encorafenib/Binimetinib auch gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib aufzuzeigen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich über Vemurafenib als Brückenkomparator durchgeführt. Der indirekte Vergleich zeigt die Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, der Lebensqualität und des Auftretens unerwünschter Ereignisse gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

Aus Sicht von Pierre Fabre gilt der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib, da § 6 Abs. 5, 5. Kap. VerfO vorschreibt, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten und bei den Nutzenbewertungsverfahren zu Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib die Gesamtpopulation betrachtet wurde. Wie in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, liegt darüber hinaus auch keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientenpopulation vor.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

Basierend auf den hier dargelegten Analysen liegt für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV vor, der für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet gilt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Encorafenib ist in Kombination mit Binimetinib zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Der medizinische Nutzen (Wirksamkeit, Unbedenklichkeit und Qualität) der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie ist bereits mit der Zulassung vom 20.09.2018 nachgewiesen.

Die Fragestellung, anhand derer im Rahmen dieses Dossiers der medizinische Zusatznutzen untersucht werden soll, lautet wie folgt: Was ist der medizinisch relevante Zusatznutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation?

Der Zusatznutzen wird anhand von patientenrelevanten Endpunkten auf Basis der bestverfügbaren Evidenz aufgezeigt. Bestverfügbare Evidenz sind in diesem Fall randomisierte, kontrollierte Studien (RCT).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom lautet [3]:

Bei nicht vorbehandelten Patienten:

Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib (Vemurafenib/Cobimetinib) oder Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Dabrafenib/Trametinib).

Bei vorbehandelten Patienten:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin)

Nicht vorbehandelte Patienten

Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der beiden genannten Therapien nachgewiesen werden. Da die Zulassungsstudie COLUMBUS einen signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie zeigt, wählt Pierre Fabre zur Herleitung des Zusatznutzens die Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib. Es wird somit untersucht, ob die Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib als Monotherapie auch gegenüber Vemurafenib als Kombinationstherapie mit Cobimetinib besteht.

Vorbehandelte Patienten

5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO schreibt vor, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Bei den Nutzenbewertungsverfahren zu den beiden weiteren BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationstherapien Vemurafenib/Cobimetinib sowie Dabrafenib/Trametinib wurde jeweils die Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung möglicher Vortherapien betrachtet, d. h. es wurde *keine* Aufteilung der Patientenpopulation in nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patienten vorgenommen. Gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO gilt aus Sicht von Pierre Fabre das gleiche für das vorliegende Verfahren, d. h. der Zusatznutzen für Encorafenib/Binimetinib ist ebenfalls auf Basis der Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet zu untersuchen.

Darüber hinaus ist die Abweichung von den vorhergehenden Verfahren für Pierre Fabre nicht nachvollziehbar, da keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientenpopulation vorliegt. Bei einer Aufteilung des Anwendungsgebiets müssen grundsätzlich beide Teilpopulationen für eine Therapie mit einer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination geeignet sein, da ansonsten Encorafenib/Binimetinib keine Therapieoption für diese Patienten wäre und die Teilpopulation somit nicht im Anwendungsgebiet läge. Eine direkt aufeinanderfolgende Behandlung mit zielgerichteten Therapien in der ersten (nicht-vorbehandelte Situation) und zweiten Linie (vorbehandelte Situation) wird in der klinischen Praxis nicht durchgeführt, da eine zielgerichtete Therapielinie aufgrund von Resistenzbildung beendet wird. Wie bereits molekularbiologisch gezeigt, macht ein weiterer gleichsinniger Eingriff in den MAPK-Signalweg nach

Resistenzinduktion durch BRAF/MEK-Inhibition keinen Sinn. Entsprechend weisen nach BRAF/MEK-Inhibition verabreichte BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen klinisch eine sehr limitierte Wirkung auf. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapiealternative der Immun-Checkpoint-Inhibition ist daher primär die Anwendung dieses Therapieprinzips zu erwarten. BRAF/MEK-Inhibitor-vorbehandelte Patienten fallen somit nicht unter das Therapiegebiet von Encorafenib/Binimetinib. Für das vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten kommen daher, wenn überhaupt, nur diejenigen Patienten in Frage, die mit einer Immun-Checkpoint-Therapie vorbehandelt worden sind. Für diese Patienten kann als Folgetherapie aber nur eine der zielgerichteten Therapieoptionen verwendet werden, da Immun-Checkpoint-Therapie aufgrund des gleichen Wirkmechanismus üblicherweise ebenfalls nicht sequentiell angewendet werden.

Die zVT lautet dementsprechend für das gesamte Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib „Vemurafenib/Cobimetinib *oder* Dabrafenib/Trametinib“, wobei Pierre Fabre die Kombination **Vemurafenib/Cobimetinib** für die Herleitung des Zusatznutzens auswählt.

Patientenrelevante Endpunkte

Patientenrelevante Endpunkte in der Indikation des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms sind:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Tumoransprechen – Gesamtansprechrates (ORR)
- Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (DOR)
- Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- Verschlechterung des ECOG-PS (1 Punkt)
- Krankheitssymptomatik – Symptomskala des EORTC QLQ-C30
- Krankheitssymptomatik – EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- FACT-M

Sicherheit:

- Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtrate)
- Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse
- UE nach Systemorganklassen (SOC, *system organ class*)
- Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem Arm) nach *Preferred Term* (PT, bevorzugter Begriff)

Studientyp

Die Bewertung wird generell anhand randomisierter kontrollierter Studien (RCT) vorgenommen. Für Encorafenib/Binimetinib liegt eine offene, mit Vemurafenib direkt vergleichende RCT, die sogenannte COLUMBUS-Studie (NCT01909453), vor. Im Einklang mit der Zulassungsindikation umfasst die Patientenpopulation von COLUMBUS erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Zur Herleitung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Vemurafenib/Cobimetinib wird ein adjustierter indirekter Vergleich über den Brückenkompator Vemurafenib durchgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

In Tabelle 4-2 sind die Ein- und Ausschlusskriterien für die Durchführung der systematischen Literaturrecherche genannt. Hinsichtlich des Zeitpunkts der Veröffentlichung der Publikation wurde der Zeitraum nicht eingegrenzt.

Tabelle 4-2: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (E)	
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation
E2 (Intervention)	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib, in der zugelassenen Anwendung
E3 (Komparator)	<p>Direkter Vergleich ggü. der zVT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dabrafenib in Kombination mit Trametinib oder - Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib <p>Der G-BA hat die oben genannte zVT nur für nicht-vorbehandelte Patienten festgelegt. Für vorbehandelte Patienten lautet die zVT: „Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin)“ (s. Modul 3.1). Pierre Fabre führt eine Suche für die gesamte Patientenpopulation durch. Studien mit vorbehandelten Patienten im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie werden dabei berücksichtigt.</p> <p>Indirekter Vergleich</p> <p>Es wurden Studien eingeschlossen, die für einen adjustierten indirekten Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib geeignet sind (Ein- und Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich s. Tabelle 4-3).</p>
E4 (Endpunkte)	<p>Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtmortalität - Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Verschlechterung des ECOG-PS (1 Punkt) • Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; EQ-5D) - Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; FACT-M) - Unerwünschte Ereignisse
E5 (Studientyp)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) einschließlich Extensionsphasen
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister
Ausschlusskriterien (A)	
A1 (Indikation)	Andere Indikation als E1
A2 (Intervention)	Andere Intervention als E2
A3 (Komparator)	Anderer Komparator als E3
A4 (Endpunkte)	Keine Angaben zu mind. einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
A5 (Studientyp)	Keine RCT
A6 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen
<small>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 dimensions; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma; RCT: randomized controlled study; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie</small>	

Da keine direkt vergleichende Studie mit Encorafenib/Binimetinib gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib bzw. Dabrafenib/Trametinib identifiziert wurde, wurde eine weitere systematische Literaturrecherche durchgeführt, um geeignete Studien mit der zVT für einen möglichen adjustierten indirekten Vergleich mit dem Brückenkompator Vemurafenib zu identifizieren.

Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 VerfO der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. Da die Zulassungsstudie COLUMBUS signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zeigt, wird zur Herleitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation der erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation die Kombination aus Vemurafenib und Cobimetinib als zVT gewählt. Es wird geprüft, ob die bestehenden Vorteile gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie auch gegenüber der Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib vorliegen.

Als Brückenkompator kommt für den indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib nur Vemurafenib als Monotherapie in Betracht, da im Rahmen der systematischen Literaturrecherche für Encorafenib/Binimetinib neben COLUMBUS keine weitere RCT identifiziert wurde. Für die Suche nach Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich mit Vemurafenib als Brückenkompator wurden die in Tabelle 4-3 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien verwendet.

Tabelle 4-3: Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien in die Nutzenbewertung für einen adjustierten indirekten Vergleich mit der zVT Vemurafenib/Cobimetinib

Einschlusskriterien (E)	
E1 (Population)	Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation
E2 (Intervention)	Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib, in der zugelassenen Anwendung
E3 (Komparator)	Vemurafenib
E4 (Endpunkte)	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> – Gesamtmortalität – Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Tumoransprechen • Verschlechterung des ECOG-PS (1Punkt) • Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30; EQ-5D) – Lebensqualität (EORTC QLQ-C30; FACT-M) – Unerwünschte Ereignisse
E5 (Studientyp)	Randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) einschließlich Extensionsphasen
E6 (Publikationstyp)	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister

Ausschlusskriterien (A)	
A1 (Indikation)	Andere Indikation als E1
A2 (Intervention)	Andere Intervention als E2
A3 (Komparator)	Andere Komparator als E3
A4 (Endpunkte)	Keine Angaben zu mind. einem der in E4 genannten patientenrelevanten Endpunkte
A5 (Studientyp)	Keine RCT
A6 (Publikationstyp)	Keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten, keine Studienberichte, Studienregistereinträge ohne Ergebnisberichte; Poster und/oder Konferenz-Abstracts, Review-Artikel, Comments, Surveys, Notes, Letter, Editorial, Errata; Mehrfachpublikation ohne zusätzliche Informationen

Begründung der Ein- und Ausschlusskriterien

Population (E1/A1)

Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie ist zugelassen bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. Dementsprechend werden für die frühe Nutzenbewertung nur Studien herangezogen, deren Patientenpopulation der in Deutschland geltenden Zulassung entsprechen.

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA zur Festlegung der zVT die Patientenpopulation in nicht- vorbehandelte und vorbehandelte Patienten unterteilt. Aus Sicht von Pierre Fabre liegt, wie im Abschnitt 4.2.1 ausführlich dargestellt, keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientenpopulation vor.

Zudem hat der G-BA in den vorherigen Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von BRAF/MEK-Inhibitoren im vorliegenden Anwendungsgebiet immer die Gesamtpopulation betrachtet und keine Aufteilung nach Vorbehandlung vorgenommen, sodass eine Aufteilung der Patientenpopulation schon aus Gründen der Verfahrensgleichheit nach § 6, Abs. 5, 5. Kap. VerFO nicht nachvollziehbar ist [4-7].

Aus diesen Gründen wird in diesem Nutzendossier die Gesamtpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom betrachtet.

Intervention (E2/A2)

Gemäß den Angaben der Fachinformation soll Encorafenib in Kombination mit Binimetinib in einer Dosierung von 450 mg einmal täglich eingenommen werden. Die empfohlene Tagesdosis von Binimetinib beträgt 45 mg zweimal täglich.

Komparator (E3/A3)

Im Rahmen des Beratungsgesprächs hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

„a.) Bei nicht vorbehandelten Patienten

- **Vemurafenib plus Cobimetinib** oder
- Dabrafenib plus Trametinib

b.) Bei vorbehandelten Patienten

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).“

Wie oben bereits beschrieben folgt Pierre Fabre der Unterteilung der Patientenpopulation nicht.

Nach 5. Kap. § 6 Verfo wird für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, sofern keine Änderung der Evidenz stattgefunden hat. Pierre Fabre stimmt der Festlegung des G-BA zu, dass gemäß der aktuellen Evidenzlage die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib/Cobimetinib bzw. Dabrafenib/Trametinib als zVT definiert werden sollten, da Vemurafenib als Monotherapie den Kombinationstherapien unterlegen ist.

Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 Verfo der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. Da die Zulassungsstudie COLUMBUS einen signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie zeigt, wählt Pierre Fabre zum Nachweis des Zusatznutzens der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie in Abschnitt 4.3.2.1 einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Vemurafenib gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie. Es wird somit geprüft, ob die Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib auch gegenüber der Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib vorliegt.

Aus Sicht von Pierre Fabre ist, wie bereits im Abschnitt zur Population dargestellt, der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib (d.h. ohne Berücksichtigung der Vorbehandlungssituation) gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib nachzuweisen.

Die Vemurafenib-Monotherapie wird gemäß der betreffenden Fachinformation in der folgenden Dosierung verwendet [8]:

- Vemurafenib 960 mg zweimal täglich

Die Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib wird gemäß der betreffenden Fachinformation in den folgenden Dosierungen verwendet [8, 9]:

- Vemurafenib 960 mg zweimal täglich
- Cobimetinib 60 mg einmal täglich (Einnahme für 21 Tage, dann 7-tägige Pause)

Endpunkte (E4/A4)

Zum Nachweis des Zusatznutzens wurden folgende Endpunkte definiert, deren Patientenrelevanz und Validität in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargestellt wird:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen – Gesamtansprechrates
- Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens
- Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen
- Verschlechterung des ECOG-PS (1 Punkt)
- Krankheitssymptomatik – Symptomskala des EORTC QLQ-C30
- Krankheitssymptomatik – EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- FACT-M

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtrate)
- Schwere UE (CTCAE ≥ 3)
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Therapieabbruch führen
- UE von besonderem Interesse
- UE nach Systemorganklassen (SOC, *System Organ Class*)
- Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem Arm) nach *Preferred Term* (PT, bevorzugter Begriff)

Studientyp (E5/A5)

Gemäß 5. Kap. § 5 Abs. 3 S. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA, ist „die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ Basis für die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin folgend, sind Studien höchster Evidenzstufe randomisierte kontrollierte Studien (RCT). Das Heranziehen von Studien geringerer Evidenz bedarf nach Satz 3 bis 5 desselben Paragraphen einer gesonderten Begründung. Da für die hier zu bewertende

Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie eine zulassungsrelevante RCT vorliegt, werden für die Studiensuche lediglich RCTs eingeschlossen.

Publikationstyp (E6/A6)

Da Studien höchster Evidenzstufe eingeschlossen werden sollen und deren Qualität auf Basis des CONSORT-Statements beurteilt wird, werden lediglich Publikationstypen eingeschlossen, die ein Mindestmaß an Informationsgehalt beinhalten, sodass Verzerrungspotenzial und Ergebnissicherheit hinreichend bewertet werden können. Dies betrifft insbesondere primäre Studiendaten, anhand derer der Zusatznutzen nachgewiesen wird.

Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen, da im vorliegenden Anwendungsgebiet die Studiendauer in den meisten Fällen abhängig von Überlebensereignissen ist.

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 4.2.1 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 15. August 2018 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und dem „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt. Für jede dieser Datenbanken wurde eine adaptierte Suchstrategie verwendet, die vollständig im Anhang 4-A dokumentiert ist. Die Liste der ausgeschlossenen Dokumente befindet sich in Anhang 4-C.

Für die Suche nach RCT wurde ein validierter RCT-Filter verwendet, um das Verzerrungspotenzial auf Studienebene so niedrig wie möglich zu halten [10]. Die Suche wurde nur dann auf die Indikation „Melanom“ eingeschränkt, wenn die Trefferanzahl bei über 500 lag. Um die Suche dennoch so sensitiv wie möglich zu halten, wurden keine Einschränkungen bezüglich des Zeitpunkts der Veröffentlichung und der Sprache getroffen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 16. August 2018 in den folgenden Registern:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu)
- Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>)
- International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>)

Für jede der Studienregister wurde eine adaptierte Suchstrategie verwendet, die vollständig in Anhang 4-B dargestellt ist. Die Liste der ausgeschlossenen Studien befindet sich in Anhang 4-D.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Bewertung und Selektion der Treffer erfolgte nach den im Abschnitt 4.2.1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Kam es zu abweichenden Ergebnissen, wurden diese diskutiert und im Konsens geklärt. Bei Uneinigkeiten wurde eine dritte Person zu Rate gezogen.

Der Prozess der Selektion relevanter Studien erfolgt in folgenden Schritten: Zunächst wurden nicht-relevante Treffer mittels Screening von Titel und Abstract ausgeschlossen. Treffer, die so nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Screening der Volltexte wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

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.

In Übereinstimmung mit der oben beschriebenen Methodik wurde die Beschreibung und Bewertung der Verzerrungsaspekte und des -potenzials der in diesem Dossier dargestellten Studien vorgenommen und in Anhang 4-F dokumentiert. Details zur jeweiligen Bewertung der einzelnen Verzerrungsaspekte für jeden Endpunkt sind ebenfalls in Anhang 4-F abgelegt.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Für die Nutzenbewertung der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie werden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien herangezogen. Die Bewertung erfolgt somit entsprechend der CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) und dem CONSORT-Flow-Chart. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.2 und in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 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

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

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

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

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.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der hier vorliegenden Indikation wird üblicherweise eine Vielzahl an Patientencharakteristika dokumentiert. In der für die Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib relevanten Studie COLUMBUS wurden die folgenden Parameter erhoben:

Demographische Charakteristika:

- Geschlecht
- Alter
- Altersgruppe
- Ethnie
- ECOG-Performance Status
- Region

Krankheitsspezifische Charakteristika:

- Ort des Primärtumors
- Krankheitsstadium bei Studieneinschluss (nach AJCC-Klassifikation Version 7)
- Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung
- Zeit von der initialen Diagnose bis zum Beginn der Metastasierung
- Anzahl involvierter Organe zur Baseline
- Hirnmetastasen zur Baseline
- BRAF-Mutationsstatus
- Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Wert zu Baseline
- Vorangegangene adjuvante Immuntherapie
- Vorangegangene Erstlinien-Immuntherapie

Eine genaue Darstellung erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Sofern diese Patientencharakteristika für die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib ebenfalls verfügbar sind, werden sie entsprechend dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Die Ergebnisse der relevanten Zulassungsstudie COLUMBUS werden im Abschnitt 4.3.2.1.3.1 umfassend dargestellt. Dies umfasst alle erhobenen patientenrelevanten Endpunkte. Die Diskussion der Ergebnisse erfolgt im Anschluss an die Beschreibung. Von den oben in der Modul-

vorlage genannten Vorgaben wird nicht abgewichen. Sofern diese Endpunkte für die zVT Vemurafenib/Cobimetinib ebenfalls verfügbar und für einen indirekten Vergleich geeignet sind, werden sie entsprechend dargestellt. Umgekehrt wurden in der coBRIM-Studie keine zusätzlichen Endpunkte erhoben, die bei COLUMBUS nicht vorliegen.

Gemäß der oben genannten Methodik werden folgende patientenrelevanten Endpunkte im Rahmen des Nutzendossiers dargestellt und diskutiert:

Mortalität:

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Tumoransprechen – Gesamtansprechrage (ORR)
- Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (DOR)
- Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (TTR)
- Verschlechterung des ECOG-PS (1 Punkt)
- Krankheitssymptomatik – Symptomskala des EORTC QLQ-C30
- Krankheitssymptomatik – EQ-5D VAS

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- FACT-M

Sicherheit:

- Unerwünschte Ereignisse (UE; Gesamtrate)
- Schwere UE (CTCAE ≥ 3 ; Gesamtrate)
- Schwerwiegende UE (SUE; Gesamtrate)
- UE, die zum Therapieabbruch führen (Gesamtrate)
- UE von besonderem Interesse
- UE nach Systemorganklassen (SOC, *system organ class*)
- Häufigste UE (≥ 10 % der Patienten in einem Arm) nach *Preferred Term* (PT, bevorzugter Begriff)

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Der Endpunkt Gesamtüberleben (*overall survival*, OS) ist nach allgemeinem Konsens ein direkt patienten- und bewertungsrelevanter Endpunkt und wird in einem Rapid Report des IQWiG als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben [11-13]. Das OS ist in COLUMBUS definiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod des Patienten wegen jedweder Ursache.

4.2.5.2.2 Morbidität

In der Zulassungsstudie von Encorafenib/Binimetinib (COLUMBUS) wurden verschiedene patientenrelevante Morbiditätsendpunkte erhoben:

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS) ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Das PFS wurde anhand der RECIST v1.1-Kriterien im Rahmen eines zentralen Reviews bestimmt. Die Beurteilung durch die lokalen Prüfarzte wurde als unterstützende Analyse herangezogen.

In einer Vielzahl onkologischer Indikationen gehört das PFS als primärer Endpunkt, bei gleichzeitiger Erhebung des Gesamtüberlebens als sekundärer Endpunkt, zum Standard. Auch in der Leitlinie der EMA „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ (EMA/CHMP/205/95/Rev. 5) ist dieser Endpunkt als Standard für Zulassungsstudien anerkannt [11]. In der COLUMBUS-Studie war das PFS primärer Studienendpunkt.

Tumoransprechen – Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen

Das Tumoransprechen ist ein eigenständiger patientenrelevanter Morbiditätsendpunkt und ein sehr bedeutsames Therapieziel in der Onkologie [14]. Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Zulassungsstudie über die Gesamtansprechrates (ORR), die Rate des kompletten Ansprechens (CR), die Dauer des Ansprechens (DOR) und die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) operationalisiert.

Das Tumoransprechen ist bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im stark fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie [15-18]. Ein komplettes Tumoransprechen ist beim metastasierten Melanom zudem mit einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden [19]. Somit ist dieser Endpunkt als Parameter für die Morbidität des Patienten und das Fortschreiten der Erkrankung in hohem Maße patientenrelevant.

Die Gesamtansprechrates (*overall response rate*, ORR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit der besten Ansprechrates (bestätigtes komplettes oder partielles Ansprechen nach RECIST v1.1-Kriterien) der ITT-Population.

Die Rate des kompletten Ansprechens (*complete response*, CR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer vollständigen Ansprechrates (bestätigtes Ansprechen, nach RECIST v1.1-Kriterien) der ITT-Population.

Die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem ersten dokumentierten bestätigten Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen) bis zur ersten dokumentierten Progression.

Die Zeit bis zum Ansprechen (*time to response*, TTR) beschreibt die Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten dokumentierten bestätigten Ansprechen (komplett oder partiell).

Verschlechterung des ECOG-PS

Der ECOG-PS (*Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*) ist ein validiertes Instrument, welches den physischen Zustand von Patienten und deren Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens beschreibt. Dazu wird eine Skala von 0 (keine Einschränkung) bis 5 (Tod) verwendet. Da die Verschlechterung des ECOG-PS ein direktes Maß für den physischen Gesundheitszustand des Patienten ist, ist dieser Endpunkt in hohem Maße patientenrelevant. Der Endpunkt ist definiert als Zeit bis zur Verschlechterung um einen Punkt im Vergleich zum Baseline-Wert. Die Erhebung der Daten in standardisierter Form gewährleistet die Validität des Endpunkts.

Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskala des EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes, patientenberichtetes Messinstrument zur Erhebung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten, die eine onkologische Behandlung erhalten [4-6]. Der Fragebogen wurde von der EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) entwickelt und validiert [20]. Er umfasst 30 Fragen und enthält sowohl mehrdimensionale als auch Einzel-Items. Der Fragebogen setzt sich aus den folgenden Teilen zusammen:

- Dem globalen Gesundheitsstatus/der globalen Lebensqualität;
- 5 Funktionsskalen: körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion;
- 3 Symptomskalen: Fatigue (Erschöpfung), Schmerz und Übelkeit und Erbrechen;
- 5 Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen: Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe, sowie
- die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung.

In der Endpunktkategorie Morbidität werden die folgenden Symptomskalen dargestellt: Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe. Die restlichen Funktionsskalen werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (s.u.).

In dem hier vorliegenden Dossier wird die Verschlechterung der Symptome analysiert, da in dem Anwendungsgebiet des metastasierten Melanoms die Therapie zur Verhinderung bzw. Verzögerung des Voranschreitens oder Neuauftretens von Symptomen eingesetzt wird und eine Verbesserung der Symptome nur selten auftritt. Als minimaler klinisch relevanter Unterschied (*Minimal clinical important difference*, MCID) ist dabei eine Verschlechterung um 10 Punkte validiert [21]. In der Zulassungsstudie COLUMBUS wurde der EORTC QLQ-C30 als Ver-

schlechterung um mindestens 10 % operationalisiert. Daher wurde für das vorliegende Dossier *post hoc* die Verschlechterung um 10 Punkte berechnet.

Visuelle Analogskala des EQ-5D

Der generische Fragebogen EQ-5D besteht aus zwei Teilen und ist ein validierter Fragebogen zur Beschreibung des Gesundheitszustands von Patienten.

Im deskriptiven Teil des Fragebogens geben die Patienten Einschätzungen zu den fünf Bereichen Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden und Angst/Depressionen an, welche dann in einer präferenzbasierten Bewertung zu einem Lebensqualitätsindex berechnet werden. Da dieser Teil des EQ-5D weder durch das IQWiG noch durch den G-BA in die Nutzenbewertung berücksichtigt wird, wird dieser hier nicht weiter dargestellt.

Den zweiten Teil des EQ-5D stellt die visuelle Analogskala (VAS) dar, auf welcher die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 selbst einschätzen. Mithilfe eines ankerbasierten Verfahrens wurde von Pickart et al. eine klinisch relevante Differenz bestimmt, bei der sowohl der ECOG-PS als auch der FACT-G-Quintile als Anker dienen. Insbesondere die Validierung mittels FACT-G wurde als relevant erachtet und die MCID lag hier bei einer Spanne von 7 bis 10 Punkten [22]. In der Zulassungsstudie COLUMBUS wurde die EQ-5D VAS als Verschlechterung um mindestens 10 % operationalisiert. Daher wurde für das vorliegende Dossier *post hoc* die Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte berechnet, wobei die Verschlechterung um 7 Punkte als Sensitivitätsanalyse betrachtet wird.

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach 5. Kap. § 3 Abs. 1 der Verfo ist die Lebensqualität patientenrelevant. In COLUMBUS wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und FACT-M erhoben.

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG und der Bewertungspraxis des G-BA werden der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur körperlichen, emotionalen, sozialen und kognitiven Funktion sowie zur Rollenfunktion zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Eine Verschlechterung um 10 Punkte ist als MCID validiert [21] und wird auch in diesem Nutzendossier verwendet. Die restlichen Funktionsskalen sind der Morbidität zugeordnet (s.o.).

FACT-M

Der FACT-M (*Functional assessment of cancer therapy – Melanoma*) ist zusammengesetzt aus

- dem generischen Kernfragebogen FACT-G (*Functional assessment of cancer therapy – General*) und
- der melanomspezifischen Subskala.

In dem generischen Teil werden die Dimensionen physisches Wohlbefinden, soziales/familiäres Wohlbefinden, emotionales Wohlbefinden und funktionelles Wohlbefinden erhoben. Die Melanom-Subskala umfasst insgesamt 16 Items, die Bereiche wie Symptomatik, physische und soziale Aktivitäten, sowie eine Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung umfasst.

Bei dem Fragebogen handelt es sich um ein validiertes Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Melanompatienten. Eine Verschlechterung um mindestens 4 Punkte wird entsprechend der Validierung als klinisch relevant angesehen [23]. In der COLUMBUS-Studie wurde der Endpunkt definiert als Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % in der melanomspezifischen Subskala. In diesem Nutzendossier wurde entsprechend der validierten MCID *post hoc* die Verschlechterung des FACT-M (alle Skalen) um mindestens 4 Punkte ausgewertet.

Im Nutzenbewertungsverfahren zu der Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie wurde nur die melanomspezifische Subskala des FACT-M dargestellt. Der G-BA hat die alleinige Auswertung der Subskala nicht anerkannt, da keine hinreichende Begründung für diese Teilauswertung vorlag [24]. Pierre Fabre geht davon aus, dass bei einer Auswertung des kompletten FACT-M mittels validierter MCID, der FACT-M aus Sicht des G-BA zur Erfassung der Lebensqualität geeignet ist.

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Nach dem 5. Kap. § 3 Nr. 1 der Verfo des G-BA sind unerwünschte Ereignisse (UE) generell patientenrelevant. Sie werden in den klinischen Studien prinzipiell erhoben, um die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit einer Intervention zu beurteilen.

In diesem Nutzendossier werden die Gesamtraten der UE, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE), der schweren UE (hier definiert als CTCAE ≥ 3) und der UE, die zum Therapieabbruch führten, dargestellt. Außerdem werden unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sowie die häufigsten unerwünschten Ereignisse (bei ≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) klassifiziert nach Systemorganklassen (*System organ class*, SOC) bzw. bevorzugten Begriffen (*Preferred term*, PT) nach MedDRA dargestellt.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den beiden Studien und den jeweiligen Studienarmen werden zur Auswertung der UE Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

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

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

Im Rahmen einer Meta-Analyse werden die Ergebnisse mehrerer Studien quantitativ zusammengefasst, um so die Aussagekraft gegenüber einzelnen Studien zu erhöhen. Dabei wird

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

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

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

vorausgesetzt, dass mehr als eine Einzelstudie vorliegt, die bezüglich der Studienpopulation, des Studiendesigns und der zu kombinierenden Ergebnisse hinreichend homogen sind.

Da für die Nutzenbewertung der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie nur eine relevante RCT eingeschlossen wurde, ist die Durchführung einer Meta-Analyse für diese Therapie nicht möglich. Auch für die zVT Vemurafenib/Cobimetinib wurde nur eine relevante RCT eingeschlossen, die sich für den indirekten Vergleich eignet, sodass auch für diese Vergleichstherapie keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In diesem Nutzendossier wird ein adjustierter indirekter Vergleich von Encorafenib/Binimetinib (COLUMBUS) gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib (coBRIM) über den Brückenkompator Vemurafenib durchgeführt, welcher zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

Sensitivitätsanalysen (COLUMBUS)

Gemäß dem Studienprotokoll von COLUMBUS wurden die folgenden Sensitivitätsanalysen auf Endpunkt-Ebene durchgeführt:

a) Für den primären Endpunkt PFS

Die Analysen für den Endpunkt PFS (u. a. log-rank-Test, Kaplan-Meier-Schätzer, Cox-Regression jeweils basierend auf dem zentralen Review) werden auf Basis der Prüfarzt-Auswertung wiederholt. Dabei werden die gleichen statistischen Analysen durchgeführt wie mit den Daten, die im zentralen Review ermittelt wurden.

b) Für die Endpunkte Tumoransprechen (ORR, DOR, TTR)

Die Analysen für die Endpunkte Tumoransprechen, die primär auf den Daten des zentralen Reviews basieren, werden mit den Prüfarzt-bestimmten Daten wiederholt.

c) Für das vorliegende Dossier *post hoc* durchgeführte Sensitivitätsanalyse

Die validierte, allgemein anerkannte MCID für die EQ-5D-VAS liegt bei 10 Punkten. Im Rahmen von COLUMBUS wurde eine Verschlechterung in der VAS um 10 % analysiert. *Post hoc* wurde für das vorliegende Dossier entsprechend der MCID eine Verschlechterung um 7 und 10 Punkte ausgewertet. Die Auswertung der Verschlechterung um 7 Punkte stellt eine Sensitivitätsanalyse dar.

Sensitivitätsanalyse (coBRIM)

Die Sensitivitätsanalysen, die für coBRIM durchgeführt wurden, sind im Nutzendossier von Cobimetinib dargestellt [25].

Sensitivitätsanalyse (indirekter Vergleich)

Für den indirekten Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegen Vemurafenib/Cobimetinib wurden keine zusätzlichen Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Stratifizierungsfaktoren und Subgruppenanalysen (COLUMBUS)

Stratifizierungsfaktoren

Stratifizierungsfaktoren der COLUMBUS-Studie waren gemäß Studienprotokoll die folgenden:

- Krankheitsstadium (AJCC-Stadium IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b / IVM1c; Version 7),
- ECOG-PS (0/1) und
- BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K).

Der BRAF-Mutationsstatus als Stratifizierungsfaktor wurde im Rahmen eines Protokoll-Amendments durch „vorangegangene Erstlinien-Immuntherapie (ja/nein)“ ersetzt.

Subgruppenanalysen gemäß SAP

Folgende Subgruppenanalysen wurden *a priori* im statistischen Analyseplan (SAP) von COLUMBUS für die Wirksamkeitsendpunkte PFS und OS festgelegt:

- Krankheitsstadium (AJCC-Stadium IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b / IVM1c)
- ECOG-PS (0/1)
- Vorherige Erstlinien-Immuntherapie (ja/nein)
- Vorherige adjuvante Immuntherapie (ja/nein)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K)
- Japanische Subgruppe (ja/nein)
- Alter bei Randomisierung (< 65/≥ 65 Jahre)
- Rasse (Kaukasier/Nicht-Kaukasier)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Baseline-LDH (normal/erhöht)
- Region 1 (Nordamerika/ Europa (inkl. Russland) / Australien, Neuseeland, andere)
- Hirnmetastasen zu Baseline (ja/nein)
- Anzahl involvierter Organe zu Baseline (≤2/≥3)
- Ort des Primärtumors (Melanom der Haut/unbekannt)

Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen für das vorliegende Dossier

In dem vorliegenden Nutzendossier werden *post hoc* folgende Subgruppenanalysen für alle patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt:

- Alter bei Randomisierung (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich/weiblich)
- Region 2 (Nordamerika/Europa/Australien/Andere)
- ECOG-PS (0/1)
- Baseline-LDH (normal/erhöht)
- Grad der Metastasierung (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b / IVM1c)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K)

Die hier gewählten Trennpunkte zur Kategorisierung der Merkmale entsprechen der gebräuchlichen Einteilung im Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom“.

Die Homogenität der Ergebnisse der einzelnen Subgruppen wird mithilfe eines Interaktionstests bestimmt. Der Methodik des IQWiG folgend, wird hierbei nur ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis als Hinweis für das Vorliegen einer Interaktion berücksichtigt. Die Darstellung der einzelnen Subgruppenergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der Interaktionstests nur bei Vorliegen eines p-Werts $\leq 0,05$. Auf die Interpretation und Aussagekraft der dargestellten Subgruppenanalysen wird in Abschnitt 4.3.2.1.3.2 detailliert eingegangen.

Stratifizierungsfaktoren und Subgruppenanalysen (coBRIM)

Folgende Stratifizierungsfaktoren wurden in der coBRIM-Studie gewählt:

- Geographische Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland, Andere)
- Grad der Metastasierung (IIIC, IVM1a, IVM1b/IVM1c)

Die Subgruppenanalysen zu coBRIM wurden im Rahmen des Nutzendossiers zu Cobimetinib dargestellt; es wurden im Rahmen des Nutzendossiers keine relevanten Effektmodifikationen identifiziert [25].

Subgruppenanalysen (indirekter Vergleich)

Sofern eine Subgruppenanalyse konsistent über mehrere Endpunkte Hinweise auf Effektmodifikation aufzeigte, wurde die Analyse für den indirekten Vergleich herangezogen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter

indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² 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.

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im Rahmen dieses Nutzendossiers erfolgt ein indirekter Vergleich von Encorafenib/Binimetinib mit Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib. Hierfür wird die Methodik eines adjustierten indirekten Vergleichs verwendet.

Dabei wurde das Verfahren von Bucher et al. verwendet [1].

In diesem Ansatz wird der Effektschätzer des indirekten Vergleichs über die Differenz der logarithmierten Einzel-Effektschätzer hergeleitet. Der zugehörige Standardfehler ergibt sich aus den Einzel-Standardfehlern der Effektschätzer, die ggf. aus vorliegenden Konfidenzintervallen abgeleitet werden. Über eine Normalverteilungsannahme wird sodann das Konfidenzintervall für die Differenz gebildet. Abschließend werden Effektschätzer und Konfidenzintervall zurücktransformiert.

Als Brückenkomparator wurde Vemurafenib gewählt, da dies der Vergleichsarm der einzigen geeigneten Studie von Encorafenib/Binimetinib ist (COLUMBUS).

Für den indirekten Vergleich wurde die Software SAS Version 9.4 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Da für den Vergleich von Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib bzw. von Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib jeweils nur eine Studie vorlag, konnte keine Homogenitätsprüfung stattfinden. Außerdem musste auf die Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz verzichtet werden, da kein direkter Vergleich vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CMEK162B2301 (COLUMBUS Part 1)	ja	nein	laufend	Beginn: Sep. 2013 Voraussichtliches Ende: März 2019	a) Encorafenib 450 mg + Binimetinib b) Vemurafenib c) Encorafenib
RCT: randomized controlled study					

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

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmers hat am 15. Juli 2018 stattgefunden.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CMEK162B2301 (COLUMBUS Part 1)	Ausschlussgrund A3 (Komparator): Encorafenib/Binimetinib wurden nicht gegen die vom G-BA bestimmte zVT, sondern gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie verglichen. Die Studie wird für einen indirekten Vergleich berücksichtigt (s. Abschnitt 4.3.2.1)
zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie	

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 4.2.1 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.

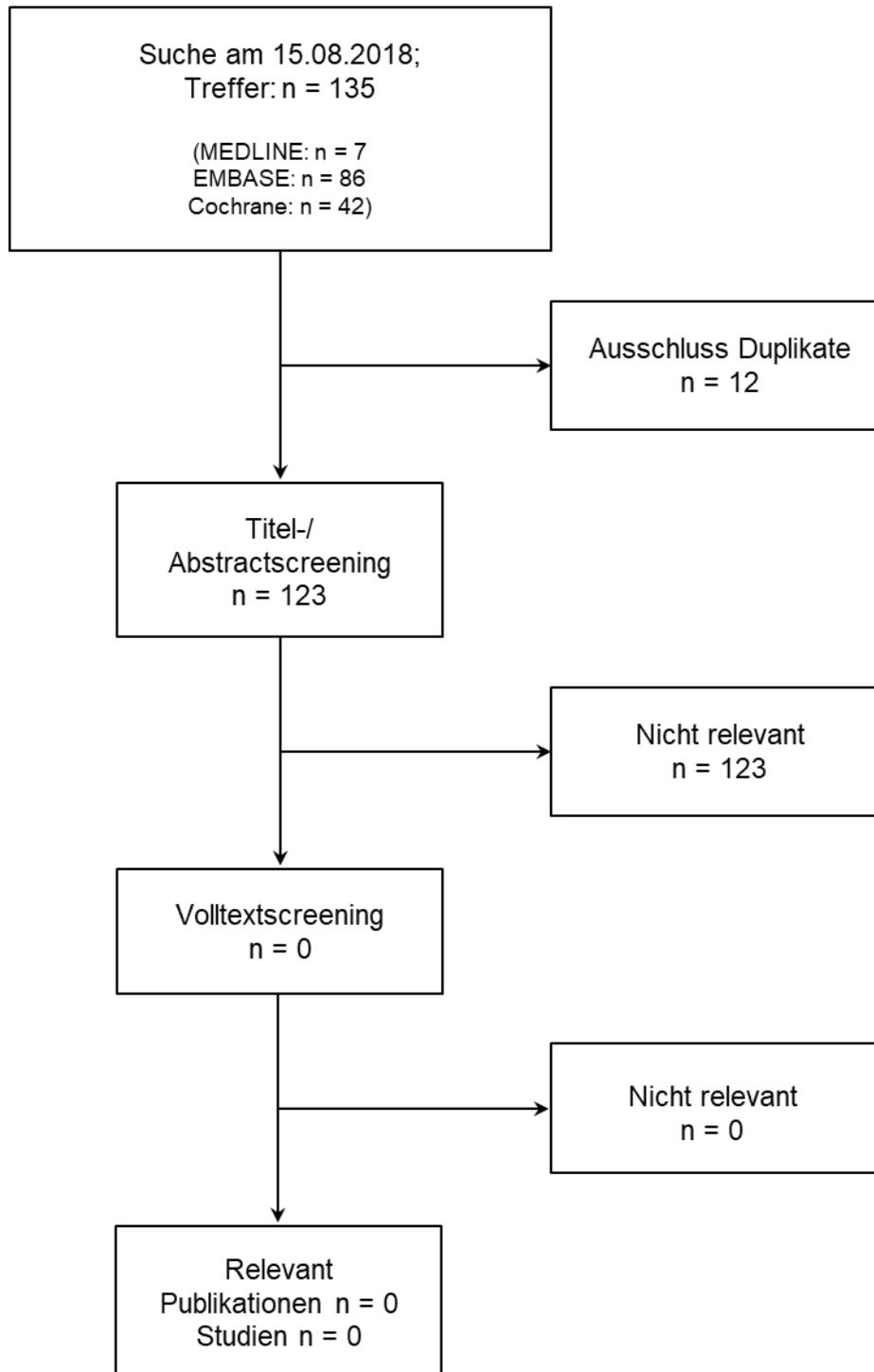


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib/ Binimetinib (direkte Evidenz)

Die bibliographische Literaturrecherche am 15. August 2018 hat insgesamt 135 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Davon

wurden 12 Treffer als Dubletten identifiziert. Von den verbliebenen 123 Publikationen wurden 123 mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen.

In der Zulassungsstudie (COLUMBUS) der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie wird die Vemurafenib-Monotherapie als Komparator verwendet. Diese Studie stellt somit keine direkte Evidenz gegenüber der zVT dar und wird im Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 16. August 2018 durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert						
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.						
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation wurde ausschließlich eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib/Binimetinib identifiziert (COLUMBUS). Da in dieser Studie jedoch die Vemurafenib-Monotherapie als Komparator verwendet wird – die nicht Teil der zVT ist – geht diese Studie nicht in die Darstellung „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ ein. Stattdessen wird sie im Rahmen des indirekten Vergleichs (Abschnitt 4.3.2.1) dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.						

Tabelle 4-9: 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>
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.			

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.				

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Nicht zutreffend.

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend, es wurde keine RCT ggü. der vom G-BA bestimmten zVT identifiziert. Die COLUMBUS-Studie wird in Abschnitt 4.3.2.1 im Rahmen eines indirekten Vergleichs beschrieben.	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Für das hier vorliegende Anwendungsgebiet nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation wurde eine einzige RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib/Binimetinib identifiziert (COLUMBUS). Da in dieser Studie jedoch die Vemurafenib-Monotherapie als Komparator verwendet wird – die nicht Teil der zVT ist – geht diese Studie nicht in die Darstellung „RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel“ ein. Stattdessen wird sie im Rahmen eines indirekten Vergleichs (Abschnitt 4.3.2.1) 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 analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CMEK162B2301 (COLUMBUS Part 1)	ja	nein	laufend	Beginn: Sep. 2013 Voraussichtliches Ende: März 2019	a) Encorafenib 450 mg + Binimetinib b) Vemurafenib c) Encorafenib
RCT: randomized controlled study;					

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

Die letzte Recherche der Studien des pharmazeutischen Unternehmens hat am 1. August 2018 stattgefunden.

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

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.1.1.2 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 4.2.1 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.

Die bibliographische Literaturrecherche wurde in zwei Schritten durchgeführt:

Zunächst wurde nach direkt vergleichenden RCT mit Encorafenib/Binimetinib gesucht. Dabei wurde Vemurafenib als möglicher Brückenkomparator für einen adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

Im zweiten Schritt wurde daher nach Studien mit der zVT Vemurafenib/Cobimetinib und dem Komparator Vemurafenib gesucht.

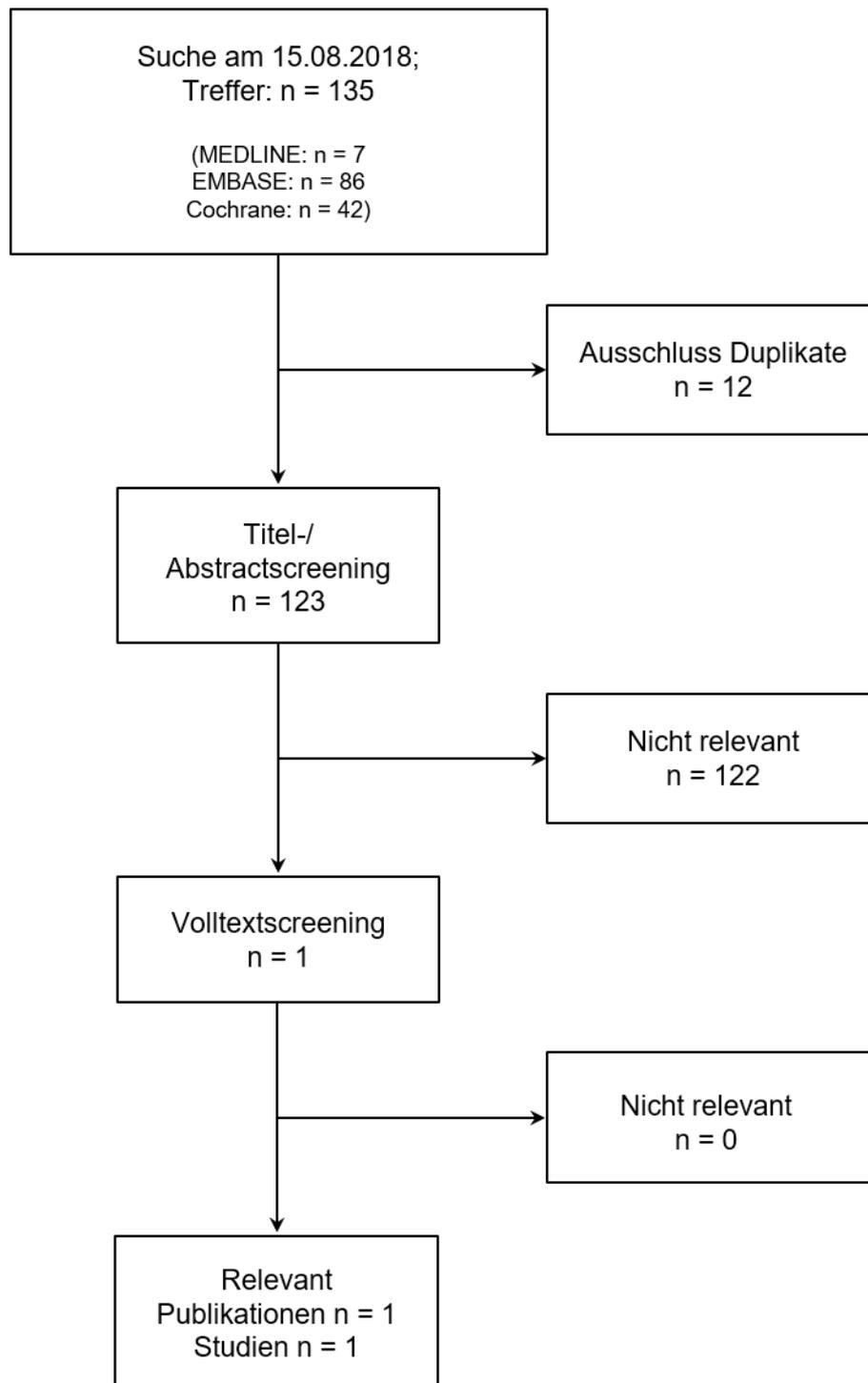


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie und Vemurafenib als Komparator.

Die bibliographische Literaturrecherche am 15. August 2018 hat insgesamt 135 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Davon wurden 12 Treffer als Dubletten identifiziert. Von den verbliebenen 123 Publikationen wurden

122 mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Eine relevante Publikation wurde beim Volltextscreening eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine Publikation zur Studie COLUMBUS.

Am 12. September 2018 wurde eine weitere Publikation zur COLUMBUS-Studie veröffentlicht, die als relevante Publikation identifiziert und eingeschlossen wurde.

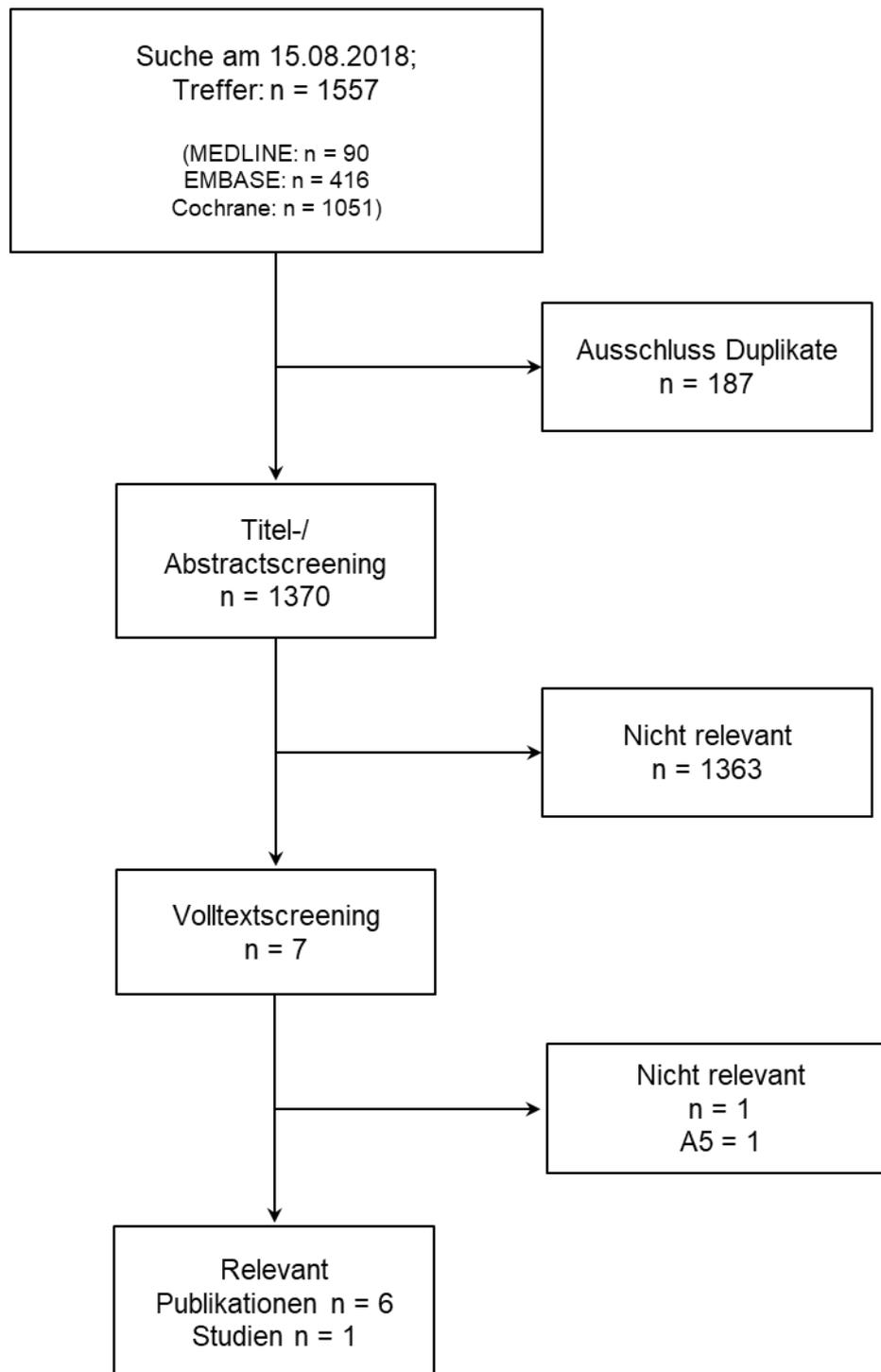


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche mit der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie und Vemurafenib als Komparator.

Die bibliographische Literaturrecherche am 15. August 2018 hat insgesamt 1.557 Treffer in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane Libraries ergeben. Davon wurden 187 Treffer als Dubletten identifiziert. Von den verbliebenen 1.370 Publikationen

wurden 1.363 mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Von den 7 Publikationen, die im Volltext betrachtet wurden, wurden 6 eingeschlossen. Dabei handelt es sich um Publikationen zu der Studie coBRIM.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien mit Encorafenib/Binimetinib				
COLUMBUS	clinicaltrials.gov [26] WHO ICTRP [27-29] EU-CTR [30]	ja	ja	laufend
Studien mit der zVT Vemurafenib/Cobimetinib und Vemurafenib als Komparator				
coBRIM	clinicaltrials.gov [31] WHO ICTRP [32, 33] EUC-CTR [34]	nein	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Recherche in den Studienregistern wurde am 16. August 2018 durchgeführt.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, mit der Intervention Encorafenib/Binimetinib						
COLUMBUS	ja	nein ^d	ja	ja [35, 36]	clinicaltrials.gov [26] WHO ICTRP [27-29] EU-CTR [30]	ja [37-39]
aktivkontrolliert, mit der zVT Vemurafenib/Cobimetinib und Vemurafenib als Komparator						
coBRIM	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov [31] WHO ICTRP [32, 33] EUC-CTR [34]	ja [40-47]
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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: Sponsor der Zulassungsstudie ist Array BioPharma (= Kooperationspartner Pierre Fabre).</p>						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekten Vergleich

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CMEK162B2301 COLUMBUS (Part 1)	Randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600E/K-mutiertem Melanom (AJCC Version 7, Stadium IIB – IV)	Encorafenib + Binimetinib (Combo450) (n = 192) Vemurafenib (n = 191) Encorafenib (n = 194)	<u>Behandlung bis</u> Tumorprogression, Tod, inakzeptable Toxizität, Entscheidung des Arztes, oder Rückzug der Einwilligungserklärung <u>Follow-up Periode (Sicherheit):</u> 30 Tage nach der letzten Studiendosis <u>Follow-up (Überleben):</u> Nachverfolgung inkl. Tumorbeurteilung alle 12 Wochen, falls noch keine dokumentierte Krankheitsprogression; nach dokumentierter Krankheitsprogression Follow-up alle 12 Wochen bis zum Tod	<u>162 Zentren in 29 Ländern:</u> Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Südkorea, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Südafrika, Spanien, Tschechische Republik, Türkei, UK, Ungarn, USA <u>Erster Patient eingeschlossen:</u> 20.11.2013 <u>1. Datenschnitt:</u> 19.05.2016 Bei 204 PFS-Ereignissen (geplant 145 Ereignisse; Combo450 vs. Vemurafenib) und 194 PFS-Ereignissen (geplant 191 Ereignisse; Combo450 vs. Encorafenib) <u>2. Datenschnitt:</u> 07.11.2017	Primärer Endpunkt: PFS (Zentrales Review, Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib) Weitere patientenrelevante Endpunkt: Gesamtüberleben PFS (Prüfarzt-beurteiltes Review, Combo450 vs. Encorafenib) ORR, DOR, TTR Patientenberichtete Zielgrößen: EORTC QLQ-C30, EQ-5D, FACT-M Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<p><RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.></p>	<p><relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad></p>		<p><ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung></p>	<p>Interim-OS Analyse: bei 232 OS-Ereignissen (geplant ~232 Ereignisse; Combo450- und Vemurafenib-Arm) <u>3. Finale Analyse:</u> 309 Todesfälle im Combo450 und Vemurafenib-Arm</p>	
<p>GO28141 (coBRIM)</p>	<p>Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, doppelblind parallel</p>	<p>Nicht-vorbehandelte erwachsene BRAF-V600-Mutation-positive Patienten mit nicht-resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom.</p>	<p>Vemurafenib + Cobimetinib (n = 247) Placebo + Vemurafenib (n = 248)</p>	<p><u>Run-in:</u> 4 Wochen <u>Behandlung:</u> In 4-wöchigen Zyklen (28 Tage Vemurafenib + 21 Tage Cobimetinib oder Placebo) bis zur Krankheitsprogression oder Rücknahme des Einverständnisses, inakzeptable Unverträglichkeit oder bis zum Tod. <u>Follow-up</u> zum Überleben und unerwünschten Ereignissen; Nachbeobachtungsvisite 4 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung^a</p>	<p><u>International:</u> Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Neuseeland, Norwegen, Österreich, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Ungarn, USA <u>Erster Patient eingeschlossen:</u> 1/2013 <u>1. Datenschnitt:</u> 5/2014 Final-konfirmatorische Analyse des PFS nach Auftreten von 207 (geplant ungefähr 206) Ereignissen. Erster Datenschnitt war 05/2014 für PFS erreicht. Zu diesem Zeitpunkt</p>	<p>Primärer Endpunkt: Prüfarzt-beurteiltes PFS Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben IRF-beurteiltes PFS [zentrales Review] ORR, DOR, TTR Patientenberichtete Endpunkte: EORTC QLQ-C30, EQ-5D Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/ einfach verblindet/ offen, parallel/ cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		<p>erfolgte eine Interimsanalyse für OS.</p> <p><u>2. Datenschnitt</u> (Sicherheit, FDA): 09/2014</p> <p><u>3. Datenschnitt</u> (Wirksamkeit, EMA): 01/2015</p> <p><u>Finaler Datenschnitt (Gesamtüberleben):</u> 08/2015</p> <p>Final-konfirmatorische Analyse für OS nach Auftreten von 250 Ereignissen.</p>
<p>Quelle coBRIM: Nutzendossier zu Cobimetinib Modul 4 [25]</p> <p>a: Laut Studienprotokoll erfolgte die Nachverfolgung nach Behandlungsende alle 12 Wochen (OS) [42].</p> <p>BRAF: <i>Rapidly accelerated fibrosarcoma –Isoform B</i>; DOR: Dauer des Ansprechens (<i>Duration of response</i>);EMA: <i>European Medicines Agency</i>; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; EQ-5D: <i>EuroQol-5 dimensions</i>; FACT-M: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma</i>; FDA: <i>US Food and Drug Administration</i>; IRF: <i>independent review facility</i> (zentrales Review durch verblindetes Komitee); OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben); ORR: <i>Objektive Ansprechrates (Overall response rate)</i>;PFS: <i>progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (<i>Time to response</i>)</p>						

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT für indirekten Vergleich

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
CMEK162B2301 COLUMBUS (Part 1)	450 mg Encorafenib QD + 45 mg Binimetinib BID Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund Unverträglichkeit sind vorgeschrieben. Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung von Binimetinib, ist die Fortsetzung der Behandlung mit Encorafenib möglich. Dosisreduktion unter 50 mg QD Encorafenib bzw. 15 mg BID Binimetinib sind nicht gestattet.	960 mg Vemurafenib BID Bei Auftreten von Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion bis 720 mg und 480 mg BID vorgeschrieben. Eine Dosis unter 480 mg ist nicht erlaubt.	Behandlung in 28-tägigen Zyklen. Alle Patienten erhielten, soweit erforderlich, supportive Begleittherapien (z.B. Schmerzmittel, Antiemetika, Antidiarrhoika, Dermatologika) Der Einsatz folgender Therapieoptionen war in den Studienarmen <u>nicht</u> gestattet: Andere Krebstherapien einschließlich chirurgische Entfernung
GO28141 (coBRIM)	960 mg Vemurafenib BID + 60 mg Cobimetinib QD ^a	960 mg Vemurafenib BID + Placebo für Cobimetinib QD	Behandlung in 28-tägigen Zyklen: 21 Tage Cobimetinib oder Placebo gefolgt von 7 Tagen Behandlungspause + 28 Tage Vemurafenib Der Einsatz folgender Therapieoptionen war in beiden Studienarmen <u>nicht</u> erlaubt [40]: <ul style="list-style-type: none"> - Andere Krebstherapien zur Behandlung des Melanoms (Chemo-, Strahlen-, Immun- oder Hormontherapie oder biologische Therapie) - Andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden - Palliative Strahlentherapie oder chirurgischer Eingriff (14 Tage vor Erhalt der ersten Studienmedikation)
<p>Quelle coBRIM: Nutzendossier zu Cobimetinib Modul 4 [25] a: Abweichend von Tabelle 4-13 im Nutzendossier zu Cobimetinib Modul 4 lautet die richtige Dosierung für Cobimetinib 60 mg QD [25] BID: <i>Bis in die</i> (lat., zweimal täglich), QD: <i>Quaque die</i> (lat., einmal täglich)</p>			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT für indirekten Vergleich

Studie	COLUMBUS (Part 1)		coBRIM	
Gruppe	Encorafenib/ Binimetinib	Vemurafenib	Vemurafenib/ Cobimetinib	Vemurafenib
N	192	191	247	248
Demographische Charakteristika				
Alter (in Jahren)				
Mittelwert (SD)	56,2 (13,62)	55,2 (14,18)	54,9 (14,0)	55,3 (13,8)
Median	57,0	56,0	k.A.	k.A.
Min-Max	20-89	21-82	k.A.	k.A.
Altersgruppe, n (%)				
< 65 Jahre	132 (68,8)	140 (73,3)	183 (74,1)	179 (72,2)
≥ 65 Jahre	60 (31,3)	51 (26,7)	64 (25,9)	69 (27,8)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	115 (59,9)	111 (58,1)	146 (59,1)	140 (56,5)
Weiblich	77 (40,1)	80 (41,9)	101 (40,9)	108 (43,5)
Ethnie, n (%)				
Kaukasier, n (%)	181 (94,3)	168 (88,0)	227 (91,9)	235 (94,8)
Asiaten	5 (2,6)	8 (4,2)	1 (0,4)	0
Amerikanische Ureinwohner	0	2 (1,0)	k.A.	k.A.
Andere	3 (1,6)	2 (1,0)	3 (1,2)	4 (1,6)
Unbekannt	3 (1,6)	11 (5,8)	16 (6,5)	9 (3,6)
Region 1, n (%)^a				
Nordamerika	17 (8,9)	17 (8,9)	k.A.	k.A.
Europa (inkl. Russland)	156 (81,3)	153 (80,1)	k.A.	k.A.
Australien	5 (2,6)	6 (3,1)	k.A.	k.A.
Andere	14 (7,3)	15 (7,9)	k.A.	k.A.
Region 2, n (%)^a				
Europa	156 (81,3)	153 (80,1)	182 (73,7)	184 (74,2)
Nordamerika	17 (8,9)	17 (8,9)	25 (10,1)	26 (10,5)
Australien, Neuseeland, Andere	19 (9,9)	21 (11)	40 (16,2)	38 (15,3)
Krankheitsspezifische Charakteristika				
ECOG-PS, n (%)			n = 243**	n = 244**
0	136 (70,8)	140 (73,3)	184 (75,7)	164 (67,2)
1	56 (29,2)	51 (26,7)	58 (23,9)	80 (32,8)
2	0	0	1 (0,4)	0

Studie	COLUMBUS (Part 1)		coBRIM	
	Encorafenib/ Binimetinib	Vemurafenib	Vemurafenib/ Cobimetinib	Vemurafenib
LDH zu Baseline (U/L)				
Mittelwert (SD)	298,7 (368,93)	239,8 (189,27)	k.A.	k.A.
Median	173,0	174,0	k.A.	k.A.
Min-Max	76 – 3590	57 – 1285	k.A.	k.A.
LDH zu Baseline, n (%)				
Normal (120-240 U/L)	137 (71,4)	139 (72,8)	130 (53,7)	138 (57,0)
Erhöht (> 240 U/L)	55 (28,6)	52 (27,2)	112 (46,3)	104 (43,0)
BRAF-Mutationsstatus, n (%)			n = 194**	n = 206**
V600E	170 (88,5)	168 (88,0)	170 (68,8/87,6)	174 (70,2/84,5)
V600K	22 (11,5)	22 (11,5)	24 (9,7/12,4)	32 (12,9/15,5)
V600E und V600K	0	1 (0,5)	0	0
Nicht ermittelbar	0	0	53 (21,5)	42 (16,9)
Krankheitsstadium bei Screening, n (%)				
IIIB	0	1 (0,5)	k.A.*	k.A.*
IIIC	9 (4,7)	10 (5,2)	21 (8,5)	13 (5,2)
M1a	26 (13,5)	24 (12,6)	40 (16,2)	40 (16,1)
M1b	34 (17,7)	31 (16,2)	40 (16,2)	42 (16,9)
M1c	123 (64,1)	125 (65,4)	146 (59,1)	153 (61,7)
Stadium IVM1c, LDH erhöht	48 (25,0)	36 (18,8)	k.A.	k.A.
Stadium IVM1c, LDH normal	75 (39,1)	89 (46,6)	k.A.	k.A.
unbekannt	0	0	0	0
Anzahl der involvierter Organe (bei Baseline), n (%)				
1	47 (24,5)	45 (23,6)	k.A.	k.A.
2	58 (30,2)	59 (30,9)	k.A.	k.A.
3	45 (23,4)	42 (22,0)	k.A.	k.A.
>3	42 (21,9)	45 (23,6)	k.A.	k.A.
Hirnmetastasen zu Baseline, n (%)				
Ja	9 (4,7)	3 (1,6)	k.A.	k.A.
Nein	183 (95,3)	188 (98,4)	k.A.	k.A.

Studie	COLUMBUS (Part 1)		coBRIM	
	Encorafenib/ Binimetinib	Vemurafenib	Vemurafenib/ Cobimetinib	Vemurafenib
Ort des Primärtumors, n (%)				
Melanom der Haut	191 (99,5)	190 (99,5)	k.A.	k.A.
unbekannt	1 (0,5)	1 (0,5)	k.A.	k.A.
Zeit von der initialen Diagnose bis zur Randomisierung (Monate)	n = 189 (98,4)**	n = 187 (97,9)**	n = 240 (97,2)**	n = 245 (98,8)**
Mittelwert (SD)	46,0 (61,93)	50,4 (56,17)	53,45 (68,50)	40,96 (48,25)
Median	25,0	30,7	k.A.	k.A.
Min-Max	1,0 – 453,8	1,7 – 311,9	k.A.	k.A.
Zeit von der initialen Diagnose bis zum Beginn der Metastasierung (Monate)	n = 187 (97,4)**	n = 187 (97,9)**		
Mittelwert (SD)	37,0 (61,09)	38,1 (52,99)	k.A.	k.A.
Median	15,1	14,9	k.A.	k.A.
Min-Max	0,0 – 448,5	0,0 – 280,5	k.A.	k.A.
Vorangegangene adjuvante Immuntherapie, n (%)				
Ja	49 (25,5) ^b	48 (25,1) ^b	24 (9,7) ^c	24 (9,7) ^c
Nein	143 (74,5)	143 (74,9)	223 (90,3)	224 (90,3)
Vorangegangene Erstlinien-Immuntherapie, n (%)				
Ja	8 (4,2)	7 (3,7)	0 ^d	0 ^d
Nein	184 (95,8)	184 (96,3)	0 ^d	0 ^d

Quelle coBRIM: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]

[†]Stadium IIIB ist kein Einschlusskriterium in der Studie.

^{**} Anzahl und Anteil der getesteten Patienten.

a: Die Aufteilung der geographischen Regionen erfolgte in COLUMBUS und coBRIM leicht unterschiedlich. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei COLUMBUS *post hoc* die gleiche Aufteilung wie bei coBRIM verwendet.

b: umfasst adjuvante Behandlung mit Ipilimumab und Interferone/Interleukine

c: adjuvante Therapie: Interferontherapie, adjuvante Radiotherapie nach Lymphadenektomie oder Immuntherapie bspw. Ipilimumab

d: Da gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der coBRIM-Studie keine Patienten eingeschlossen wurden, die eine systemische Vorbehandlung erhalten haben, wurden diese Angaben von Pierre Fabre ergänzt.

BRAF: *Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B*; ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status*; LDH: Laktatdehydrogenase; MW: Mittelwert; PD-1/PD-L1: *programmed cell death-1/-ligand 1*; SD: Standardabweichung

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

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

COLUMBUS

Studiendesign

Bei der randomisierten, kontrollierten Studie COLUMBUS handelt es sich um eine offene, internationale, multizentrische, parallele Phase-III-Studie mit erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom. Das offene Studiendesign wurde gewählt, da unter der Behandlung mit MEK-Inhibitoren (hier: Binimetinib) charakteristische und zu Studienbeginn bereits bekannte Nebenwirkungen auftreten, die eine Verblindung in der Praxis aufgehoben hätte. Aufgrund der fehlenden Verblindung werden die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen, zusätzlich zu der Beurteilung durch den Prüfarzt, durch ein unabhängiges, verblindetes Komitee beurteilt, um eine ergebnisgesteuerte Auswertung zu vermeiden.

Die Studie ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil der Studie gibt es drei verschiedene, parallele Behandlungsarme:

- 1) Combo450 (Encorafenib/Binimetinib, Encorafenib in der Dosis 450 mg einmal täglich)
- 2) Vemurafenib-Monotherapie
- 3) Encorafenib-Monotherapie (Encorafenib in der Dosis 300 mg einmal täglich)

Da gemäß der Zulassung von Encorafenib/Binimetinib die beiden Wirkstoffe nur in Kombination miteinander zugelassen sind, wird in Rahmen dieses Nutzendossiers der Encorafenib-Monotherapie-Arm nicht weiter dargestellt. Die Gegenüberstellung des Encorafenib- und des Vemurafenib-Arms deutet allerdings auf eine höhere Wirksamkeit von Encorafenib hin. Die mediane Überlebenszeit im Encorafenib-Arm liegt bei 23,5 Monaten und im Vemurafenib-Arm bei 16,9 Monaten (HR [95 % KI] = 0,76 [0,58; 0,98]).

Der zweite Teil der Studie wurde auf Anforderung der FDA durch das Amendment 3 nachträglich hinzugefügt, um bei gleichbleibender Dosis des BRAF-Inhibitors wie im Encorafenib-Monotherapie-Arm den Beitrag des MEK-Inhibitors zur Kombinationstherapie genauer darstellen zu können. Entsprechend werden zwei Behandlungsarme untersucht:

- 1) Combo300 (Encorafenib/Binimetinib, Encorafenib in der Dosis 300 mg einmal täglich)
- 2) Encorafenib-Monotherapie (in der Dosis 300 mg einmal täglich)

Dieser Teil der Studie wird in vorliegenden Dossier nicht weiter berücksichtigt, da im Combo300-Arm eine Dosis von Encorafenib verwendet wird, die nicht zugelassen ist.

Als Stratifizierungsfaktoren der Studie dienten der Grad der Metastasierung (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b /IVM1c), der ECOG-PS (0/1) sowie der BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K). Der

BRAF-Mutationsstatus wurde im Rahmen von Amendment 2 durch das Kriterium der vorherigen Erstlinien-Immuntherapie (ja/nein) ersetzt.

Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen und die Dosierung entsprach den Angaben der Fachinformation. Die Behandlung wurde erst bei Krankheitsprogression, dem Tod, dem Eintreten einer inakzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder auf Entscheidung des Arztes beendet.

Studiendauer

Die geplante Studiendauer wurde anhand des Erreichens einer vorab festgelegten Anzahl von Ereignissen definiert. So sind das PFS und Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) maßgeblich für die Dauer der Studie: die primäre Interims-PFS-Analyse wurde zum Datenschnitt vom 19. Mai 2016 (Datenschnitt 1) durchgeführt und sollte gemäß Studienprotokoll erfolgen, sobald insgesamt 145 PFS-Ereignisse in den Encorafenib/Binimetinib- und Vemurafenib-Armen stattgefunden haben. Der Datenschnitt 1A, welcher zum 09. November 2016 erfolgte, wurde auf Anraten des FDA hinzugefügt, um weitere Informationen bezüglich des Beitrags von Binimetinib zur Wirksamkeit der Kombination Encorafenib/Binimetinib zu analysieren. Der Datenschnitt 2 fand am 07. November 2017 statt und diente als Interims-OS-Analyse; er erfolgte, als in dem Encorafenib/Binimetinib- und dem Vemurafenib-Arm insgesamt 232 OS-Ereignisse vorlagen. Die finale OS-Analyse wird erst erfolgen, wenn im Vergleich von Combo450 vs. Vemurafenib in beiden Armen insgesamt 309 OS-Ereignisse vorliegen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist der aktuellste Datenschnitt (Datenschnitt 2) relevant und wird für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Tabelle 4-23: Übersicht zu den Datenschnitten der COLUMBUS-Studie

Endpunkt	Datenschnitt 1 19.05.2016	Datenschnitt 1A 09.11.2016	Datenschnitt 2 07.11.2017
OS	-	-	●
PFS	(●)	(●)	●
Tumoransprechen	(●)	-	●
Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, FACT-M)	(●)	-	●
Sicherheit	(●)	-	●
<ul style="list-style-type: none"> ● Endpunkt erhoben (●) Endpunkt erhoben, aber nicht im indirekten Vergleich dargestellt - Endpunkt nicht erhoben <p>Der Datenschnitt 1A, welcher zum 09. November 2016 erfolgte, wurde auf Anraten des FDA hinzugefügt, um weitere Informationen bezüglich des Beitrags von Binimetinib zur Wirksamkeit der Kombination Encorafenib/Binimetinib zu analysieren.</p> <p>OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben), PFS: <i>progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; EQ-5D VAS: <i>EuroQol-5 Dimension visual analog scale</i></p>			

Studienpopulation

Insgesamt sind die demographischen sowie die Krankheitscharakteristika zwischen den Behandlungsarmen der COLUMBUS-Studie adäquat balanciert (Tabelle 4-22).

Demographische Charakteristika zu Baseline

Wie oben bereits beschrieben, handelt es sich bei den Teilnehmern der Studie um erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom (AJCC Version 7, Stadien IIIB - IV). In den beiden für die Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen waren ca. 40 % der Patienten weiblich und das mittlere Alter betrug rund 55 Jahre. Außerdem stammten ungefähr 80 % der Teilnehmer aus Europa und rund 90 % der Patienten waren kaukasischer Abstammung.

Krankheitscharakteristika zu Baseline

Die Patienten wiesen mehrheitlich eine BRAF-Mutation V600E auf (88-89 %). Die Erkrankungssituation der Patienten ist in beiden Behandlungsarmen vergleichbar, wie man anhand der Verteilung der Krankheitsstadien (64-65 % M1c), dem ECOG-PS zu Baseline (71-73 % PS 0; 27-29 % PS 1) und der Anzahl der involvierten Organe ablesen kann. 95 bzw. 98 % der Patienten wiesen keine Hirnmetastasen zu Baseline auf. Die Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung betrug 46 (Encorafenib/Binimetinib) bis 50 Monate (Vemurafenib).

Die Anzahl der Patienten, die eine vorherige adjuvante Immuntherapie erhalten haben, ist mit ca. 25 % in den beiden Therapiearmen vergleichbar. Diese Patienten wurden in der adjuvanten Situation mehrheitlich mit Interleukin oder Interferonen behandelt und nur 2 Patienten pro Arm haben Ipilimumab erhalten.

In der Studie durften prinzipiell auch Patienten eingeschlossen werden, die eine vorherige systemische Immuntherapie im Rahmen der Erstlinie erhalten hatten. Diese umfasste die Therapie mit Ipilimumab, PD-1 oder PDL-1-Inhibitoren und Interferonen oder Interleukinen. Allerdings wurden lediglich 8 Patienten (4,2 %) im Encorafenib/Binimetinib-Arm bzw. 7 Patienten (3,7 %) im Vemurafenib-Arm eingeschlossen, die eine solche Erstlinientherapie erhalten haben.

Ausgewertete Studienpopulation

Soweit nicht anders angegebene, beruhen alle statistischen Analysen auf dem Full-Analysis-Set (FAS), welches alle randomisierten Patienten mit Therapiezuordnung gemäß Randomisierung einschließt und somit der ITT-Population (Intention-to-treat) entspricht. Das Per-Protocol-Set (PPS) umfasst alle Patienten der FAS, die mindestens einmalig Studienmedikation erhalten haben und bei denen keine größeren Protokollverletzungen vorliegen; diese Population wird hier nicht weiter berücksichtigt.

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte beruht auf dem Safety-Set, welches alle Patienten umfasst, die mindestens einmalig die Studienmedikation erhalten haben (Therapiezuordnung gemäß tatsächlicher Behandlung) und für die mindestens eine gültige post-Baseline Sicherheits-evaluation vorliegt.

Tabelle 4-24: Ausgewertete Studienpopulation (COLUMBUS)

Analyse Set	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib	Vemurafenib
Full Analysis-Set, N (%)	192 (100)	191 (100)
Per-Protocol-Set, N (%)	188 (97,9)	184 (96,3)
Safety-Set, N (%)	192 (100)	186 (97,4)
Full Analysis-Set (FAS): alle randomisierten Patienten gemäß Intention-to-treat Prinzip; Per-Protocol-Set: alle Patienten der FAS, die mindestens einmalig Studienmedikation erhalten haben und bei denen keine größeren Protokollverletzungen vorliegen; Safety Set: alle Patienten, die mindestens einmalig Studienmedikation erhalten (Therapiezuordnung gemäß tatsächlicher Behandlung) und für die mindestens eine post-Baseline Sicherheitsevaluation vorliegt.		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung von 29 deutschen Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Insgesamt kamen 19,8 % der in den Kombinationsarm und 24,6 % der in den Vemurafenib-Arm der Studie eingeschlossenen Patienten aus Deutschland.

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination stellt gemäß aktueller S3-Leitlinie – neben der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren – den aktuellen Therapiestandard in der Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms dar und wird somit regelhaft als Primärtherapie in dieser Indikation angewendet. Der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten der COLUMBUS-Studie behandelt wurden (> 90 % in Europa, Nordamerika und Australien), ist mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse von COLUMBUS auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

coBRIM

Studiendesign und Behandlung

Bei coBRIM handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in einem Verhältnis von 1:1 auf die Studienarme Vemurafenib/Cobimetinib und Vemurafenib/Placebo. Als Stratifizierungsfaktoren dienten der Grad der Metastasierung (IIC, IVM1a oder IVM1b / IVM1c) und die geographische Region. Die Behandlung erfolgte in 28-tägigen Zyklen und die Dosierung entsprach den Angaben der Fachinformation. Die Behandlung wurde erst bei Krankheitsprogression, dem Tod, dem Eintreten einer inakzeptablen Unverträglichkeit oder der Rücknahme der Einverständniserklärung beendet.

Studiendauer

Der erste Patient von coBRIM wurde im Januar 2013 eingeschlossen. Die Studie wurde multizentrisch an Studienzentren weltweit durchgeführt.

Zu der coBRIM-Studie liegen verschiedene Datenschnitte vor, die in Tabelle 4-25 dargestellt sind. Für den adjustierten indirekten Vergleich von Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib wurde für alle Endpunkte im Bereich Morbidität der Datenschnitt vom 16.01.2015 gewählt, da dieser hinsichtlich der Behandlungsdauer mit dem aktuellsten Datenschnitt der COLUMBUS-Studie vergleichbar ist. Für die Endpunkte im Bereich Sicherheit liegen für coBRIM nur die Ergebnisse zum Datenschnitt vom 19.09.2014 vor. Da im Rahmen des indirekten Vergleichs Ereigniszeitanalysen verwendet werden, kann dieser Datenschnitt aber trotz der unterschiedlichen Beobachtungsdauer mit dem späteren Datenschnitt von COLUMBUS verglichen werden (Tabelle 4-23).

Tabelle 4-25: Übersicht zu den Datenschnitten der coBRIM-Studie

Daten-schnitt \ Endpunkt	Datenschnitt 1 09.05.2014	Datenschnitt 2 19.09.2014 ^a	Datenschnitt 3 16.01.2015 ^b	Datenschnitt 4 28.08.2015	Datenschnitt 5 30.09.2015
OS	(●)	-	(●)	●	-
PFS	(●)	-	●	-	-
Tumor-ansprechen	(●)	-	●	-	-
Patienten-berichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30)	(●)	-	●	-	-
Sicherheit	(●) ^c	●	-	-	(●) ^c

Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]; Nutzenbewertung Cobimetinib IQWiG [48, 49]; Tragende Gründe Cobimetinib [50]

● Endpunkt erhoben; dieser Datenschnitt wurde für den indirekten Vergleich verwendet
 (●) Endpunkt erhoben, aber nicht im indirekten Vergleich dargestellt
 - Endpunkt nicht erhoben

a: wurde *post hoc* auf Verlangen der FDA durchgeführt
 b: wurde *post hoc* auf Verlangen der EMA durchgeführt
 c: zu diesem Datenschnitt wurden die Daten nicht im Nutzendossier von Cobimetinib dargestellt; im Addendum zur Nutzenbewertung des IQWiG zu Cobimetinib sind keine Ereigniszeitanalysen dargestellt, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden könnten.

OS: *Overall Survival* (Gesamtüberleben), PFS: *Progression-free Survival* (progressionsfreies Überleben); EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*

Studienpopulation

Demographische Charakteristika zu Baseline

Wie oben bereits beschrieben, handelt es sich bei den Teilnehmern der Studie um erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom. In beiden Behandlungsarmen waren ca. 40 % der Patienten weiblich und das mittlere Alter betrug

ca. 55 Jahre. Außerdem stammten ungefähr 74 % der Teilnehmer aus Europa und 95 (Vemurafenib) bzw. 92 % (Vemurafenib/Cobimetinib) der Patienten waren kaukasischer Abstammung.

Krankheitscharakteristika zu Baseline

In der coBRIM-Studie ist bei 17-22 % der Patienten der genaue BRAF-Mutationssubtyp nicht ermittelt worden, da diese Analyse erst nach Randomisierung stattfand. Da eine bestätigte BRAF-Mutation jedoch Voraussetzung für den Studieneinschluss war, kann davon ausgegangen werden, dass bei allen Patienten eine BRAF-V600-Mutation vorlag. Bei Patienten mit Subtypenbestimmung lag mehrheitlich eine V600E-Mutation vor und die Verteilung war in beiden Studienarmen gleich (85-88 %).

Die Erkrankungssituation der Patienten ist in beiden Behandlungsarmen weitestgehend vergleichbar, wie man anhand der Verteilung der Krankheitsstadien (ca. 60 % M1c) und dem ECOG-PS zu Baseline (ca. 76/67 % PS 0; ca. 24/33 % PS 1) ablesen kann. Die Anzahl der involvierten Organe und die Anzahl der Patienten mit Hirnmetastasen sind nicht angegeben. Die Zeit von initialer Diagnose bis zur Randomisierung betrug 53 (Vemurafenib/Cobimetinib) bzw. 41 Monate (Vemurafenib), was nicht als maßgeblicher Unterschied gewertet wird.

Die Anzahl der Patienten, die eine vorherige adjuvante Immuntherapie erhalten haben, ist mit ca. 10 % in den beiden Therapiearmen vergleichbar. Patienten, die eine vorherige Erstlinien-Immuntherapie erhalten haben, wurden nicht eingeschlossen.

Ausgewertete Studienpopulation

Die primäre Analyse-Population für Wirksamkeitsendpunkte war die ITT-Population, definiert als alle randomisierten Patienten entsprechend der randomisierten Behandlungszuordnung und unabhängig davon, ob sie eine Behandlung erhalten haben.

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte beruht auf dem Safety-Set, welches alle Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Diese Analyse wurde entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung durchgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die coBRIM-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung 19 deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu über 90 % aus kaukasischen Teilnehmern.

Die Studie bildet die gemäß Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Sie wurde für die frühe Nutzenbewertung von Cobimetinib/Vemurafenib bereits anerkannt und ist die Basis für einen beträchtlichen Zusatznutzen der Wirkstoffkombination gewesen. Dies hat weiterhin Gültigkeit, weshalb eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse von coBRIM auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist.

Vergleich der Studien COLUMBUS und coBRIM

Die Studien COLUMBUS und coBRIM, die für den adjustierten indirekten Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib herangezogen werden, sind sehr homogen, wie im Folgenden dargelegt ist.

Studiendesign

Die Studiendesigns der klinischen Prüfungen COLUMBUS und coBRIM sind hinreichend ähnlich, sodass diese Studien für den adjustierten indirekten Vergleich der Kombinations-therapien Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib mit dem gemeinsamen Brückenkomparator Vemurafenib-Monotherapie herangezogen werden können. Es handelt sich bei beiden Studien um qualitativ hochwertige, randomisierte, kontrollierte klinische Prüfungen, die international und multizentrisch mit erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom durchgeführt worden sind. Beide Studien weisen den gleichen primären Endpunkt auf, die Studiendauer wurde in beiden Studien ereignisgetrieben definiert und das Studienziel ist identisch. Die Studienpopulationen sind hinreichend ähnlich, definiert über die Ein- und Ausschlusskriterien, die Demographie und die Baseline-Charakteristika. Die Studiendesigns sind ebenfalls hinreichend ähnlich bzgl. der Endpunkte, der Studiendurchführung sowie der Verteilung der Patienten über die Regionen. Damit sind die beiden Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich geeignet.

Zeitraum der Studiendurchführung

Die Studien COLUMBUS und coBRIM wurden in einem ähnlichen Zeitraum durchgeführt. Der zeitliche Ablauf beider Studien wurde anhand des Erreichens einer vorab festgelegten Anzahl an Ereignissen definiert. Während bei coBRIM der erste Patient im Januar 2013 eingeschlossen wurde, erfolgte dies bei COLUMBUS im November 2013. Beide Studien wurden multizentrisch an Studienzentren weltweit mit starker Beteiligung zahlreicher deutscher Zentren und mehrheitlich in Europa durchgeführt; sie liefen über einen längeren Zeitraum parallel. Folglich ist davon auszugehen, dass der damalige medizinische Stand bzgl. Diagnosekriterien und Vorbehandlung vergleichbar war.

Vergleichbarkeit der verwendeten Datenschnitte

Die ausgewerteten Datenschnitte von coBRIM lagen zum Datenschnitt 2 (19.09.2014) bzw. zum Datenschnitt 3 (16.01.2015) bei einer medianen Behandlungsdauer im Vemurafenib-Arm von 175 Tagen (ca. 25 Wochen) bzw. 7,2 Monaten (ca. 29 Wochen). Die mediane Behandlungsdauer im Vemurafenib-Arm von COLUMBUS beträgt ca. 26 Wochen (Datenschnitt 2, 07.11.2017) und ist damit vergleichbar mit coBRIM.

Für den indirekten Vergleich werden außerdem in der Regel Ereigniszeitanalysen herangezogen, um mögliche Unterschiede in den Beobachtungszeiten zu berücksichtigen. Eine Übersicht ist in Tabelle 4-26 dargestellt.

Tabelle 4-26: Übersicht zu den Datenschnitten, die im indirekten Vergleich verwendet wurden

Studie	COLUMBUS ^a	coBRIM
Endpunkt		
OS	07.11.2017	28.08.2015 ^b
PFS	07.11.2017	16.01.2015 ^c
Tumoransprechen	07.11.2017	16.01.2015 ^c
Patientenberichtete Endpunkte (EORTC QLQ-C30, FACT-M)	07.11.2017	16.01.2015 ^c
Sicherheit	07.11.2017	19.09.2014 ^d

a: mediane Behandlungsdauer Encorafenib/Binimetinib: 51,2 Wochen; Vemurafenib: 26,3 Wochen
b: keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer
c: medianes PFS als Approximation der Behandlungsdauer Vemurafenib/Cobimetinib: 12,3 Monate [= 49,2 Wochen]; Vemurafenib: 7,2 Monate [= 28,8 Wochen]
d: mediane Behandlungsdauer Vemurafenib/Cobimetinib: 279/267 Tage [= 39,9/38,1 Wochen]; Vemurafenib: 175 Tage [= 25 Wochen]
EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*; EQ-5D VAS: *EuroQol-5 dimensions visual analog scale*; FACT-M: *Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma*; OS: *overall survival* (Gesamtüberleben); PFS: *progression free survival* (progressionsfreies Überleben)

Patientenpopulation

Demographische Charakteristika zu Baseline

Die Patientenpopulationen beider Studien sind hinsichtlich ihrer demographischen Baseline-Charakteristika vergleichbar. In beiden Studien wurden erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation in einem Alter von rund 55 Jahren eingeschlossen, wobei etwa 40 % weiblich und ca. 90 % kaukasischer Abstammung waren.

Krankheitsstadium

In beiden Studien wurde die AJCC-Klassifikation in der Version 7 (2009) verwendet. In beiden Fällen weist ein großer Anteil der Patienten ein Melanom im Stadium IVM1c auf (Vemurafenib: coBRIM 61,7 % vs. COLUMBUS 65,4 %). Der Anteil an Patienten mit erhöhtem LDH-Wert ist in der Population von coBRIM etwas höher als bei COLUMBUS (Vemurafenib: 43,0 % vs. 27,2 %). Der LDH-Spiegel wird zwar als potentiell relevanter prognostischer Faktor für eine schlechtere Überlebensrate in Stadium IV angeführt [51]; durch die sehr ähnliche Verteilung der Krankheitsstadien in den beiden Studien – insbesondere bzgl. der Patienten im Stadium IVM1c – kann aber von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der Erkrankungssituation ausgegangen werden. Dies wird zusätzlich durch die ähnliche Verteilung von Patienten mit ECOG-PS 0 vs. 1 bei coBRIM (Vemurafenib: 67,2 % vs. 32,8 %) und COLUMBUS (Vemurafenib: 73,3 % vs. 26,7 %) untermauert. Die Patientenpopulationen beider Studien sind somit hinsichtlich ihrer Krankheitsschwere hinreichend vergleichbar.

BRAF-Mutationsstatus

Der BRAF-Mutationsstatus wird ebenso als prognostisch relevanter Faktor diskutiert [52, 53]. Bei COLUMBUS weisen ca. 88 % der Patienten eine bestätigte BRAF-V600E-Mutation und rund 12 % eine BRAF-V600K-Mutation auf. In der coBRIM-Studie ist zwar bei ca. 20 % der

Patienten der genaue BRAF-Mutationsstatus nicht ermittelt worden, die Verteilung der V600E- und V600K-Mutation ist bei Patienten mit entsprechender Testung aber mit ca. 85 % BRAF-V600E mit COLUMBUS vergleichbar. Hinsichtlich des BRAF-Mutationsstatus liegt demnach eine hinreichende Ähnlichkeit zwischen COLUMBUS und coBRIM vor.

Vortherapie

In der Studie COLUMBUS wurden im Gegensatz zu coBRIM auch Patienten eingeschlossen, die eine Erstlinien-Immuntherapie erhalten haben. Allerdings ist hiervon nur eine zu vernachlässigend kleine Patientenpopulation betroffen (Encorafenib/Binimetinib-Arm: 4,2 % und Vemurafenib-Arm 3,7 %), sodass kein relevanter Einfluss auf die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie zu erwarten ist.

In beiden Studien sind Patienten eingeschlossen, die im Vorfeld eine adjuvante Therapie mit beispielsweise Interferon/Interleukin oder Ipilimumab erhalten haben. Der Anteil dieser Patienten ist bei COLUMBUS in beiden Armen tendenziell etwas höher als bei coBRIM (Vemurafenib: COLUMBUS ca. 25 % vs. coBRIM ca. 10 %). Es liegt keine positive Interaktion hinsichtlich der Vortherapie für COLUMBUS in den Endpunkten PFS und OS vor, so dass keine Hinweise darauf vorliegen, dass die Vorbehandlung einen Einfluss auf die Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib hat. Daher kann die leichte Abweichung zwischen den Studien vernachlässigt werden.

Insgesamt werden die Studienpopulationen von COLUMBUS und coBRIM hinsichtlich der Vortherapien als hinreichend ähnlich eingeschätzt.

Endpunkte

Es liegen Daten beider Studien für Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit vor. Deren Operationalisierung ist weitestgehend übereinstimmend und wird in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten bei Bedarf näher diskutiert.

Hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte für den Brückenkomparator Vemurafenib ergibt sich zwischen der COLUMBUS und der coBRIM eine hohe Konsistenz, welche die gute Vergleichbarkeit dieser beiden Studien unterstreicht (Tabelle 4-27).

Tabelle 4-27: Vergleich des Brückenkomparators Vemurafenib (COLUMBUS vs. coBRIM)

Endpunkt	Vemurafenib-Arm COLUMBUS (n=191)	Vemurafenib-Arm coBRIM (n=248)
Gesamtüberleben		
Anzahl Ereignisse	127	141
Median (Monate) [95 % KI]	16,9 [14,0; 24,5]	17,4 [15,0; 19,8]
PFS, lokales Review		
Anzahl Ereignisse	136	180
Median (Monate) [95 % KI]	7,3 [5,7; 8,3]	7,2 [5,6; 7,5]
Bestätigtes ORR, lokales Review [%] (95 % KI)	49,2 [41,9; 56,6]	50,0 [43,8; 56,2]
COLUMBUS: Datenschnitt 2, 07.11.2017 coBRIM: Datenschnitt 3, 16.01.2015 (ORR, PFS); Datenschnitt 4, 28.08.2015 (OS)		
KI: Konfidenzintervall; ORR: <i>overall response rate</i> (Gesamtansprechrate); OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben)		

Fazit – Vergleichbarkeit der Studienpopulationen

Insgesamt sind die Studienpopulationen der Studien COLUMBUS und coBRIM hinsichtlich aller relevanten Eigenschaften gut vergleichbar. So sind die demographischen und Krankheits-Charakteristika der Patienten, das Studiensetting und die geographische Lokalisation der Studienzentren bzw. Abstammung der Studienteilnehmer sehr ähnlich. Auch die EMA hebt im CHMP Assessment Report zu Binimetinib an verschiedenen Stellen hervor, dass die Studien sowohl hinsichtlich der demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientenpopulationen als auch hinsichtlich des Studiendesigns umfassend vergleichbar sind [54]. Zudem wird auch betont, dass die Vemurafenib-Arme der Studien jeweils ein sehr ähnliches Sicherheitsprofil aufweisen. Insgesamt sind die Studien somit für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Vemurafenib geeignet.

Hervorzuheben ist außerdem, dass der hier vorgelegte indirekte Vergleich Endpunkte aller für die Nutzenbewertung geforderter Kategorien, d. h. Mortalität, Morbidität, Sicherheit und sogar gesundheitsbezogene Lebensqualität, beinhaltet, was zu einer sehr hohen Qualität der Ergebnisse in der Gesamtbetrachtung führt. Darüber hinaus wird als Vergleichsstudie mit coBRIM eine qualitativ hochwertige und vom G-BA anerkannte Studie herangezogen, anhand derer bereits ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. Hieraus lässt sich insgesamt eine sehr hohe Validität des indirekten Vergleichs ableiten.

4.3.2.1.2.2 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 4-28: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für indirekten Vergleich

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Bei COLUMBUS handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive-Response-Systems. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt, bei der sowohl den behandelnden Ärzten als auch den Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt ist. Ursache hierfür sind die charakteristischen und bereits bekannten Nebenwirkungen, welche durch MEK-Inhibitoren regelhaft ausgelöst werden und in der Praxis die Verblindung aufgehoben hätten. Daher wurde von vornherein auf eine Verblindung verzichtet. Um eine ergebnisunabhängige Berichterstattung zu gewährleisten, wurden die Endpunkte PFS und Tumoransprechen durch ein verblindetes Komitee ausgewertet und nur ergänzend durch den nicht-verblindeten Prüfarzt beurteilt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen somit nicht vor und es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die eine Verzerrung bewirken könnten. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für COLUMBUS trotz der fehlenden Verblindung daher als niedrig eingestuft.

coBRIM

Bei der coBRIM-Studie handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und es liegen keine Hinweise auf Aspekte vor, die zur Verzerrung der Aussagesicherheit führen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Dies deckt sich mit der Einschätzung des IQWiG in der Nutzenbewertung von Vemurafenib/Cobimetinib [48].

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 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekten Vergleich

Studie	Gesamtüberleben	Morbidität										QoL		Sicherheit				
		PFS (zentrales Review)	PFS (lokales Review)	Bestätigtes ORR (zentrales Review)	Bestätigtes ORR (lokales Review)	TTR (bestätigtes + umbestätigtes Ansprechen)	DCR (bestätigtes Ansprechen)	DOR (zentrales Review)	DOR (lokales Review)	EORTC QLQ-C30 ^a	EQ-5D VAS ^a	ECOG-PS ^a	EORTC QLQ-C30 ^a	FACT-M ^a	UE ^b	SUE ^b	UEBI ^b	Abbruch aufgrund UE ^b
COLUMBUS	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
coBRIM	●	-	●	-	●	-	●	-	●	●	(●)	-	●	-	●	●	●	●

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

- Endpunkte wurde erhoben
 - Endpunkt wurde nicht erhoben
 - (●) Endpunkt wurde erhoben, kann jedoch aufgrund methodischer Unterschiede nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden
- a: Zeit bis zur Verschlechterung
b: Zeit bis zum ersten Ereignis

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status*; EORTC QLQ-C30: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*; EQ-5D VAS: *EuroQol-5 dimensions visual analog scale*; FACT-M: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*; OS: *overall survival* (Gesamtüberleben); PFS: *progression-free survival* (progressionsfreies Überleben); ORR: *objective response rate* (Gesamtansprechrage); QoL: *Quality of life* (Lebensqualität); TTR: *time to response* (Zeit bis zum Ansprechen); DOR: *duration of response* (Dauer des Ansprechens); UE: unerwünschte Ereignisse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UEBI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse.

Unter den Begriffen UE, SUE und UEBI werden verschiedene Endpunkte gesammelt betrachtet. Dabei wurden im indirekten Vergleich alle Sicherheitsendpunkte berücksichtigt, die auch für coBRIM vorlagen.

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in 76.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-30: 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.		

4.3.2.1.3.1.1 Gesamtüberleben – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brücken- komparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	•	•	-
1	coBRIM	-	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

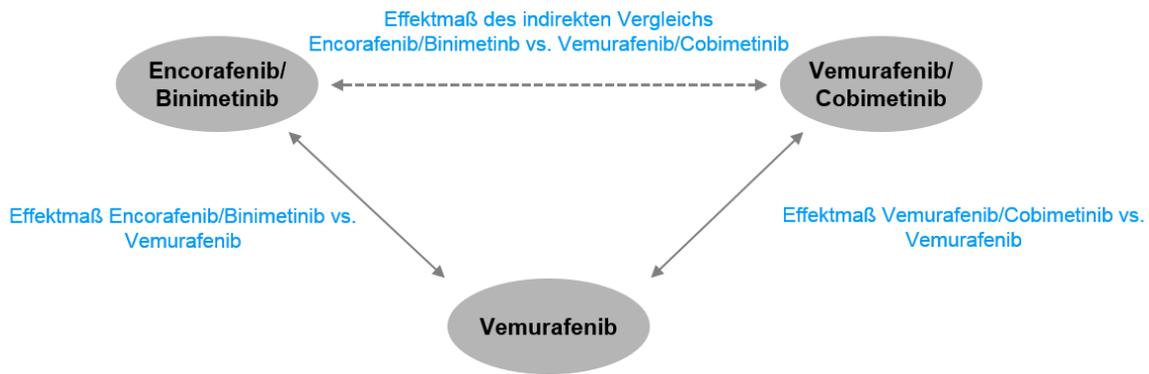


Abbildung 4-4: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des Endpunktes „Gesamtüberleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	<p>Das Gesamtüberleben (<i>overall survival</i>, OS) war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Falls zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Daten bekannt waren, erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p>
coBRIM	<p>Das OS war ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war.</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. [...]</p>
<p>Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]</p> <p>OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)</p>	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Trotz der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial hier als gering einzuschätzen, da die Erhebung des Gesamtüberlebens unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Ein Therapiewechsel von dem Vemurafenib- in den Kombinationsarm war nicht gestattet.

Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass in der COLUMBUS-Studie eine gewisse Imbalance in den Folgetherapien zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib zu verzeichnen ist: 32,5 % der Patienten des Vemurafenib-Arms wurden nach Progress mit einem weiteren Proteinkinase-Inhibitor behandelt. Demgegenüber stehen nur 10,9 % der Patienten aus dem Kombinationsarm, die nach Beendigung oder Abbruch der Studientherapie im weiteren Verlauf ihrer Behandlung mit anderen Proteinkinase-Inhibitoren behandelt wurden. Somit ist es möglich, dass ein Vorteil im Gesamtüberleben mit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie im Vergleich zur Vemurafenib-Monotherapie unterschätzt wird, da insbesondere im Vemurafenib-Arm potenziell lebensverlängernde Folgetherapien mit in den Endpunkt einfließen. Bezüglich anderer Folgetherapien inkl. Immun-Checkpoint-Inhibitoren und Chemotherapie zeigte sich eine weitgehende Balance.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als niedrig eingeschätzt.

coBRIM

Für den Endpunkt werden die Daten des Datenschnitts 4 vom 28.08.2015 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft, da die Endpunkterhebung verblindet stattfand, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen.

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

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI]	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Gesamtüberleben (Monate) - Datenschnitt 1, 19.05.2016							
69/192 (35,9)	123/192 (64,1)	26,02 [22,44; NA]	88/191 (46,1)	103/191 (53,9)	16,92 [14,03; NA]	0,58 [0,423; 0,801]	0,0008 0,0009
Gesamtüberleben (Monate) - Datenschnitt 1A, 09.11.2016							
81/192 (42,2)	111/192 (57,8)	31,24 [26,02; NA]	98/191 (51,3)	93/191 (48,7)	18,56 [14,23; 24,71]	0,59 [0,437; 0,795]	0,0005 0,0005
Gesamtüberleben (Monate) - Datenschnitt 2, 07.11.2017							
105/192 (54,7)	87/192 (45,3)	33,61 [24,44; 39,16]	127/191 (66,5)	64/191 (33,5)	16,92 [14,03; 24,54]	0,61 [0,466; 0,789]	0,0002 0,0002
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; NA: nicht berechenbar							

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ (OS) ist ein sekundärer Endpunkt der COLUMBUS-Studie. Gemäß SAP und Amendment 5 war die erste Analyse des OS erst geplant, wenn ca. 232 Ereignisse insgesamt im Vemurafenib- und Encorafenib/Binimetinib-Arm aufgetreten sind. Dies entspricht der Analyse zum Datenschnitt vom 07.11.2017. Die weiteren Analysen zum Datenschnitt vom 19.05.2016 und 09.11.2016 erfolgten *post hoc*.

Die Analyse des OS zum präspezifizierten Datenschnitt zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebensdauer zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 0,61 [0,466; 0,789], p = 0,0002). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos der Patienten um 39 % mit der Kombinationstherapie.

Die folgenden Abbildungen (Abbildung 4-5, Abbildung 4-6, Abbildung 4-7) zeigen die Kaplan-Meier-Kurven zum jeweiligen Datenschnitt. In allen drei Abbildungen ist die Trennung der beiden Kurven schon nach kurzer Behandlungszeit deutlich zu erkennen und der OS-Vorteil mit Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib bleibt über die Zeit hinweg konstant.

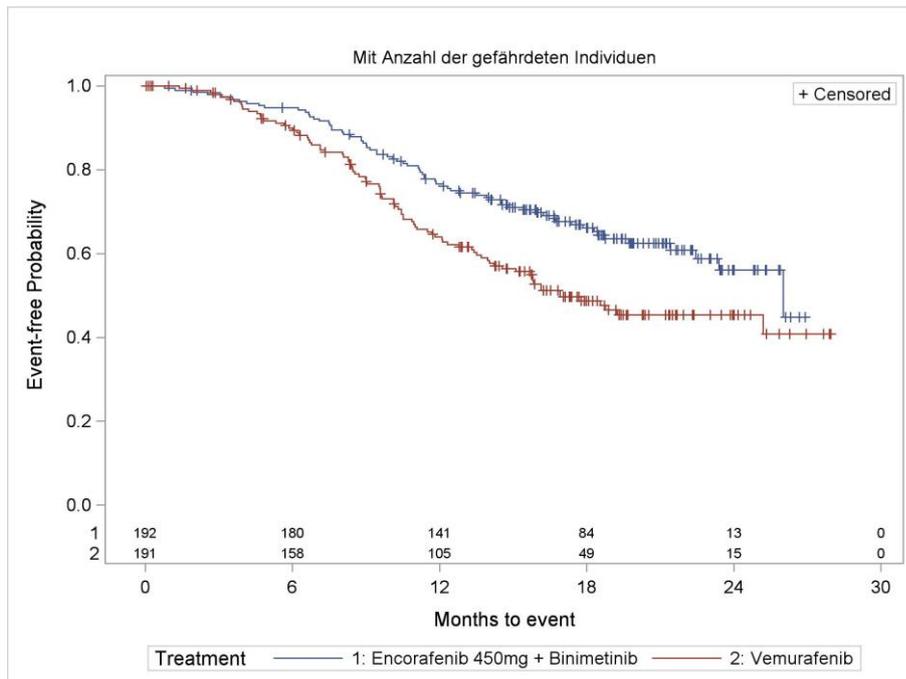


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1, 19.05.2016.

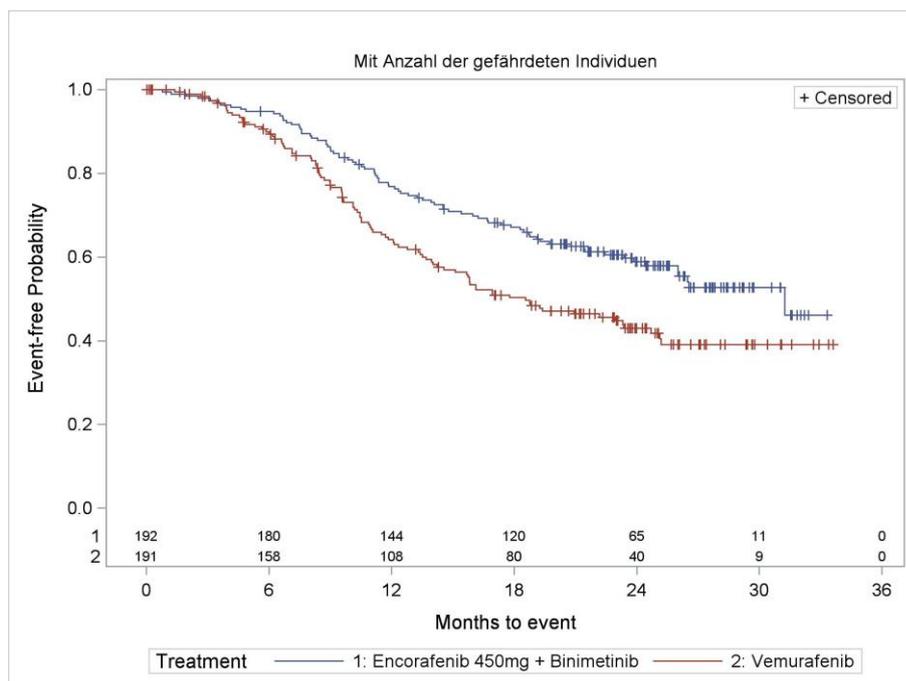


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1A, 09.11.2016.

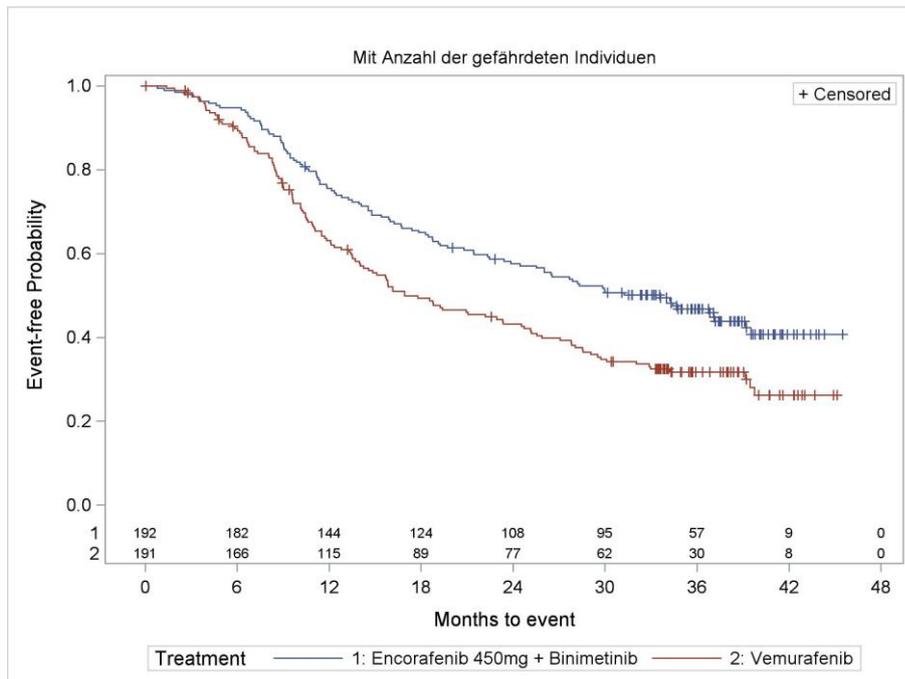


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI]	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)
Gesamtüberleben (Monate)							
114/247 (46,2)	133/247 (53,8)	22,3 [20,3; NA]	141/248 (56,9)	107/248 (43,1)	17,4 [15,0; 19,8]	0,70 [0,55; 0,90]	0,005
Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]							
Datenschnitt 4, 28.08.2015							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; NA: nicht berechenbar							

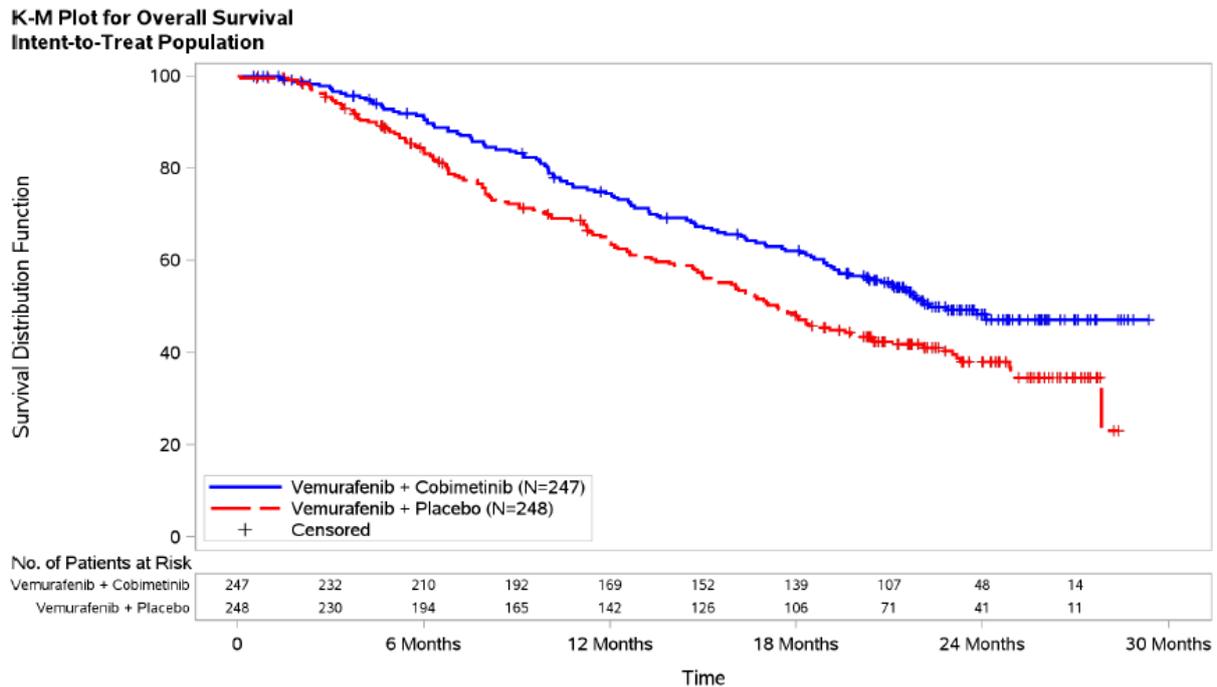


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“ aus der coBRIM-Studie, Datenschnitt 4, 28.08.2015 (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25])

Das Mortalitätsrisiko verringert sich unter der Behandlung mit Vemurafenib/Cobimetinib um 30 % und zeigt eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie.

Vergleich COLUMBUS und coBRIM

Das mediane OS im Vemurafenib-Arm von coBRIM liegt bei 17,4 Monaten und ist somit vergleichbar mit dem medianen OS des Vemurafenib-Arms in COLUMBUS (16,92 Monate). Diese hohe Konsistenz der OS-Daten zwischen den Vergleichsarmen der beiden Studien ist ein starkes Indiz für die Ähnlichkeit der Studienpopulation von COLUMBUS und coBRIM. Die Operationalisierung des Endpunkts ist in coBRIM und COLUMBUS vergleichbar.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Gesamtüberleben (Monate)			
HR	0,61	0,70	0,87
[95 % KI]	[0,47; 0,79]	[0,55; 0,90]	[0,60; 1,24]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017 b: Datenschnitt 4, 28.08.2015 KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio			

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib über Vemurafenib als Brückenkomparator zeigt einen statistisch nicht-signifikanten Vorteil für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie (HR [95 % KI] = 0,87 [0,60; 1,24]). Das Mortalitätsrisiko ist unter der Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib/Cobimetinib um 13 % reduziert.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-37: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brücken- komparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	●	●	-
1	coBRIM	-	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

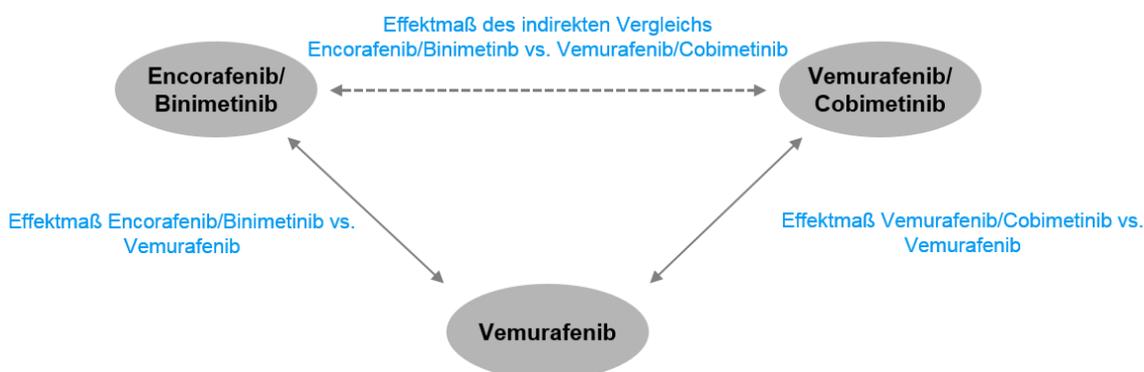


Abbildung 4-9: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkompator Vemurafenib

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung des Endpunktes „Progressionsfreies Überleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	<p>PFS war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen oder bis zu diesem Zeitpunkt verstorben waren, wurde zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung zensiert.</p> <p>Das PFS wurde anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt. Wenn ein Patient aufgrund von „Tumorprogression“ im Sinne einer klinischen Verschlechterung die Studie abbrach, ohne dass ein Progress basierend auf RECIST v1.1 dokumentiert wurde, wurde dies nicht als PFS-Ereignis bewertet.</p> <p>Ein verblindetes, unabhängige Review-Komitee (<i>blinded independent review committee</i>; BIRC) wurde eingesetzt, um die Daten zur Tumorbeurteilung für die primäre</p>

Studie	Operationalisierung
	Wirksamkeitsanalyse zu bewerten (zentrales Review). Die Bewertung durch die lokalen Prüfarzte wurde in einer unterstützenden Analyse des PFS berücksichtigt (lokales Review).
coBRIM	<p>PFS war der primäre Wirksamkeitsendpunkt in der Studie. Er wurde definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat.</p> <p>Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des jeweiligen Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen oder [bis zu diesem Zeitpunkt] verstorben waren, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbeurteilung.</p> <p>Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Das Prüfarzt-beurteilte PFS wurde anhand der RECIST v1.1 Kriterien bestimmt (lokales Review).</p> <p>Eine Independent Review Facility (IRF) wurde eingesetzt, welche unabhängig sowohl das Vorliegen als auch den Zeitpunkt der Progression mittels bildgebender Verfahren beurteilte (zentrales Review).</p> <p>Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p>
<p>Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]</p> <p>BIRC: <i>Blinded Independent Review Committee</i> (verblindetes zentrales Review Komitee); IRF: <i>Independent Review Facility</i> (zentrales Review Komitee); PFS: <i>progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben); RECIST: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i></p>	

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COLUMBUS	niedrig	ja ^a	ja	ja	ja	niedrig
coBRIM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

a: Für das lokale Review des PFS durch den Prüfarzt liegt keine Verblindung des Endpunkterhebers vor.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Die Auswertung des primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ erfolgte mittels zentralem Review durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee. Als Sensitivitätsanalyse

wurde die Einschätzung durch den Prüfarzt betrachtet (lokales Review). In der coBRIM-Studie liegen für den verwendeten Datenschnitt lediglich die Analysen des lokalen Reviews vor, sodass auch für den indirekten Vergleich die Ergebnisse des lokalen Reviews für COLUMBUS verwendet werden. Da der Endpunkt durch *a priori* definierte, objektive Kriterien ermittelt wurde, ist das Verzerrungspotenzial trotz der fehlenden Verblindung des Endpunkterhebers als niedrig zu bewerten. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend des ITT-Prinzips und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Auswertung vor.

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

coBRIM

Für den Endpunkt werden die Daten des Datenschnitts vom 16.01.2015 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft, da die Endpunkterhebung verblindet stattfand, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vorliegen.

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

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

In COLUMBUS erfolgte die Auswertung des PFS zentral. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse erfolgte die Auswertung der Ergebnisse des lokalen Reviews.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral - Datenschnitt 1, 19.05.2016							
98/192 (51,0)	94/192 (49,0)	14,88 [11,04; 18,46]	106/191 (55,5)	85/191 (44,5)	7,33 [5,55; 8,21]	0,54 [0,407; 0,713]	<0,0001 <0,0001
Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal - Datenschnitt 1, 19.05.2016							
102/192 (53,1)	90/192 (46,9)	14,75 [10,41; 18,37]	121/191 (63,4)	70/191 (36,6)	7,33 [5,65; 8,48]	0,49 [0,372; 0,638]	<0,0001 <0,0001

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patie- nten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI]	Pati- enten mit Ereignis n/N (%)	Zen- sierte Pati- enten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral - Datenschnitt 1A, 09.11.2016							
104/192 (54,2)	88/192 (45,8)	15,51 [11,04; 20,24]	115/191 (60,2)	76/191 (39,8)	7,29 [5,55; 7,88]	0,51 [0,386; 0,665]	<0,0001 <0,0001
Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal - Datenschnitt 1A, 09.11.2016							
109/192 (56,8)	83/192 (43,2)	14,82 [10,41; 18,37]	129/191 (67,5)	62/191 (32,5)	7,33 [5,65; 8,48]	0,49 [0,380; 0,641]	<0,0001 <0,0001
Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral - Datenschnitt 2, 07.11.2017							
113/192 (58,9)	79/192 (41,1)	14,88 [11,01; 20,24]	118/191 (61,8)	73/191 (38,2)	7,29 [5,55; 7,88]	0,51 [0,394; 0,671]	<0,0001 <0,0001
Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal - Datenschnitt 2, 07.11.2017							
117/192 (60,9)	75/192 (39,1)	12,98 [9,69; 18,37]	136/191 (71,2)	55/191 (28,8)	7,33 [5,65; 8,31]	0,47 [0,363; 0,604]	<0,0001 <0,0001
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells							

Die primäre Analyse des Endpunkts PFS war geplant, wenn zusammen insgesamt 145 PFS-Ereignisse in den Encorafenib/Binimetinib- und Vemurafenib-Armen stattgefunden haben. Dies war zum Datenschnitt 1 am 19.05.2016 erreicht. Der Datenschnitt 1A zum 09.11.2016 wurde auf Anraten des FDA hinzugefügt, um den Beitrag von Binimetinib in der Kombination Encorafenib/Binimetinib genauer darzustellen. Der Datenschnitt 2 zum 07.11.2017 diente als Interims-OS-Analyse und erfolgte, als in dem Encorafenib/Binimetinib- und dem Vemurafenib-Arm insgesamt 232 OS-Ereignisse vorlagen.

Bereits beim primären Datenschnitt im Mai 2016 zeigt sich ein signifikanter Vorteil für Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib. Das Risiko eine Krankheitsprogression zu erleiden, konnte unter der Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib um 46 % gesenkt werden (zentrales Review: HR [95 % KI] = 0,54 [0,407; 0,713], $p < 0,0001$). Im Datenschnitt 2 im November 2017 betrug das Risiko im Kombinationsarm im Vergleich zu Vemurafenib sogar nur noch 49 % (zentrales Review: HR [95 % KI] = 0,51 [0,394; 0,671], $p < 0,0001$), d.h. mit Encorafenib/Binimetinib ist das Risiko einen Progress zu erleiden nur halb so groß wie unter Behandlung mit Vemurafenib. Die Analyse des lokalen Reviews zeigt für alle drei Datenschnitte zum zentralen Review vergleichbare Ergebnisse.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den verschiedenen Datenschnitten zeigen, dass der Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Therapien schon in den ersten Monaten der Behandlung einsetzt und bis zum Ende bestehen bleibt (Abbildung 4-10, Abbildung 4-12, Abbildung 4-14).

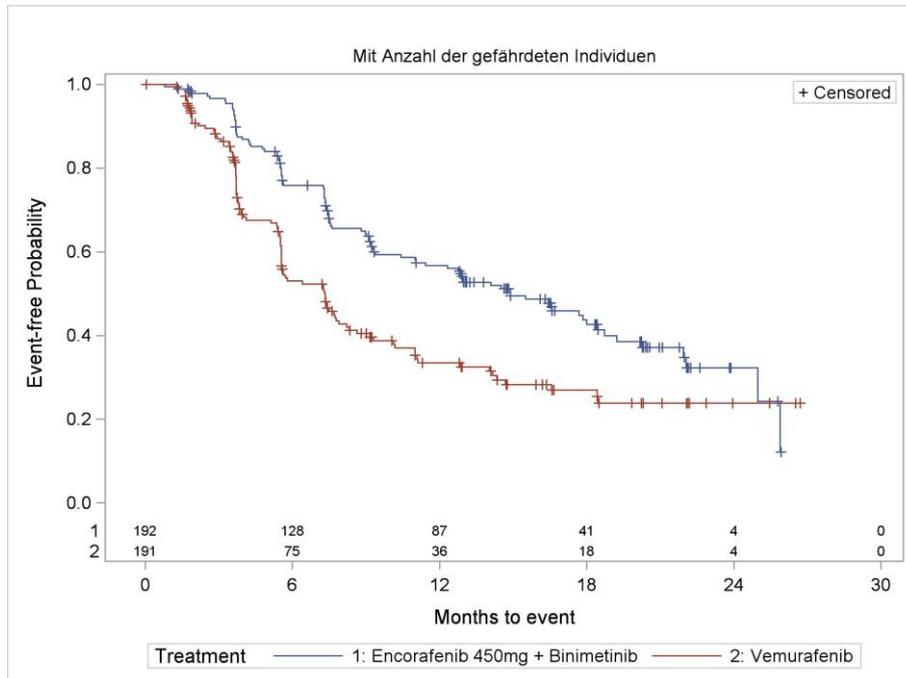


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1, 19.05.2016.

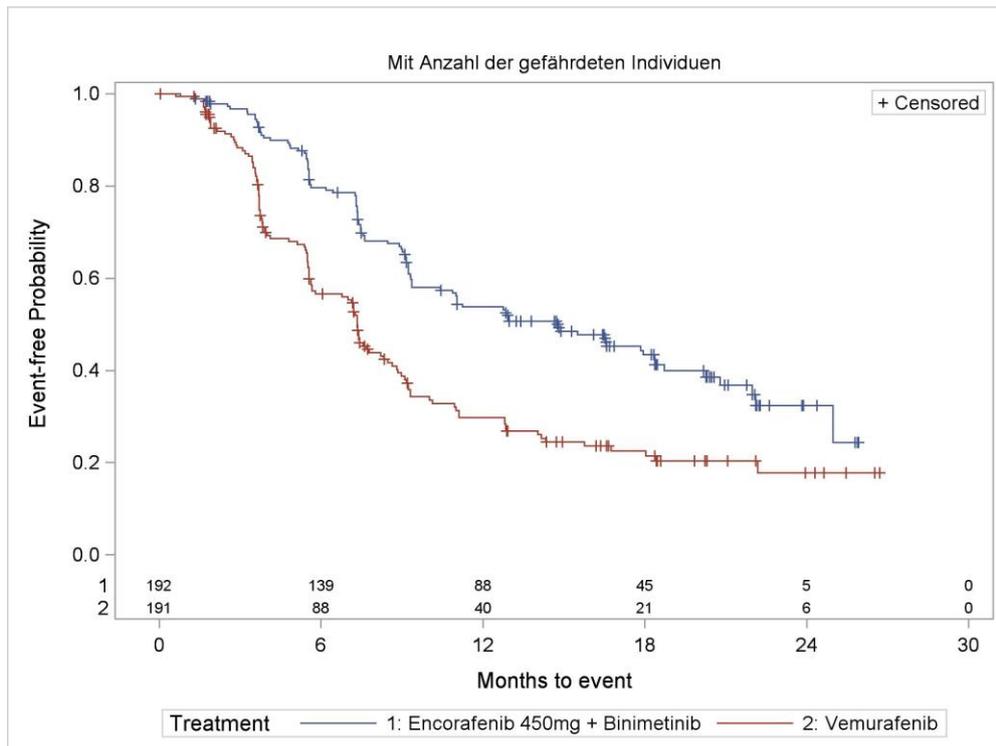


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1, 19.05.2016.

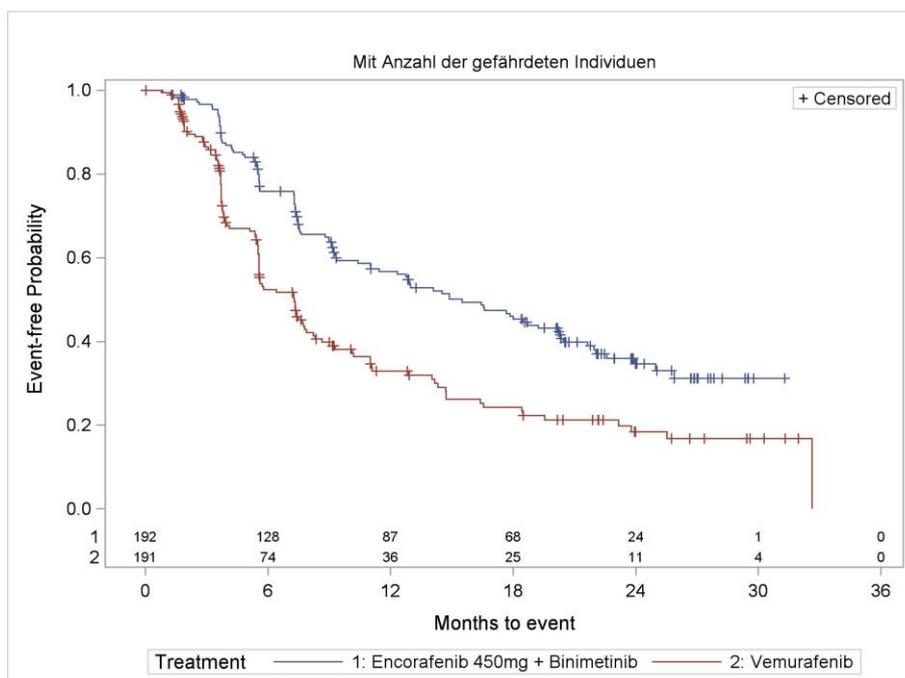


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1A, 09.11.2016.

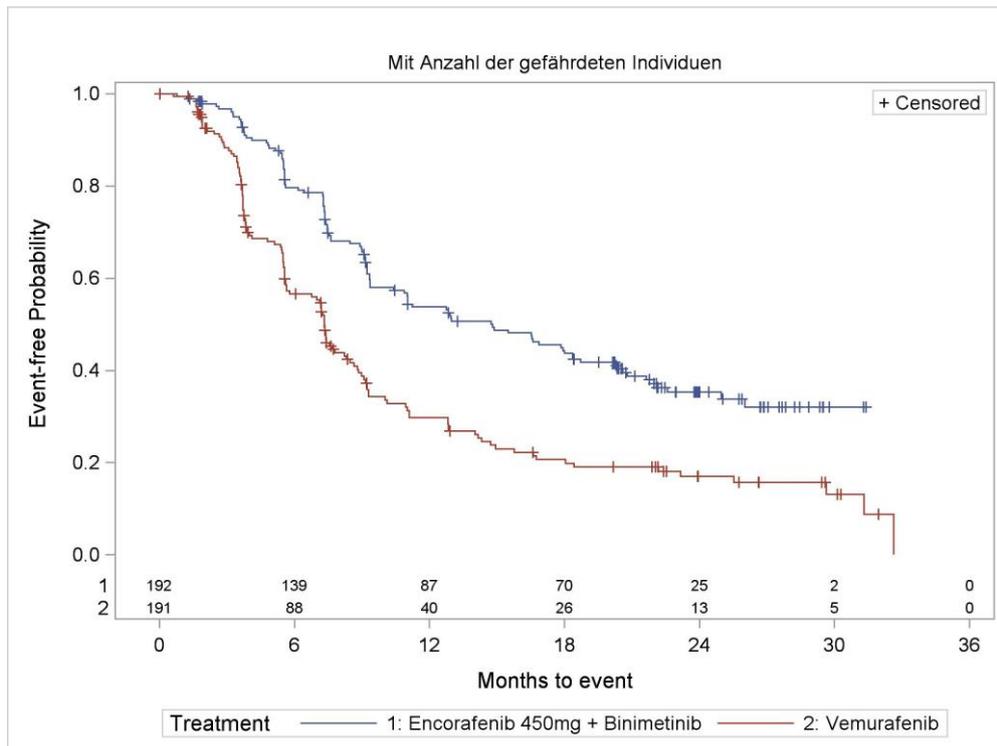


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 1A, 09.11.2016.

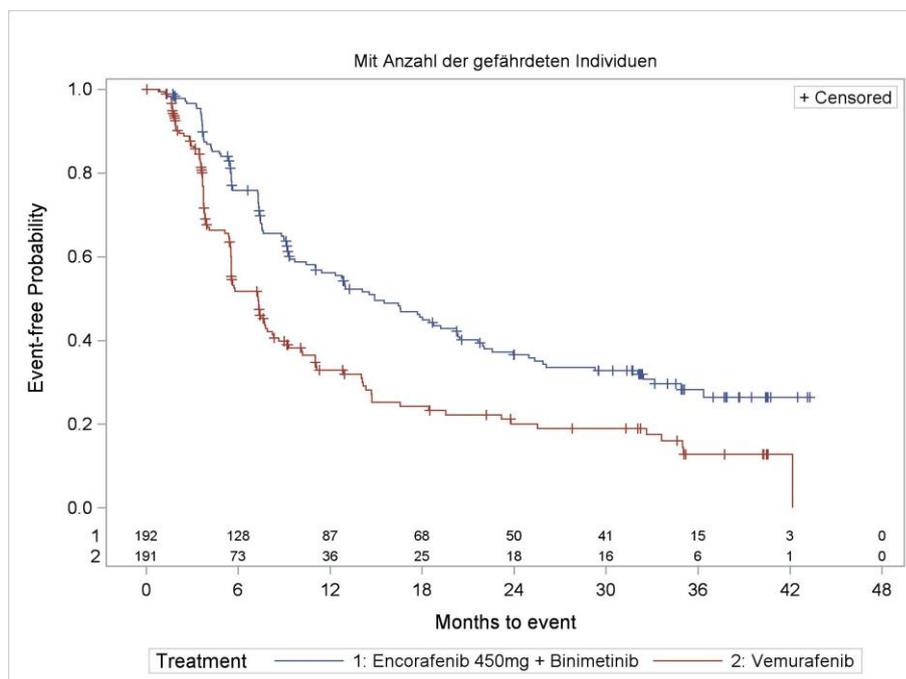


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

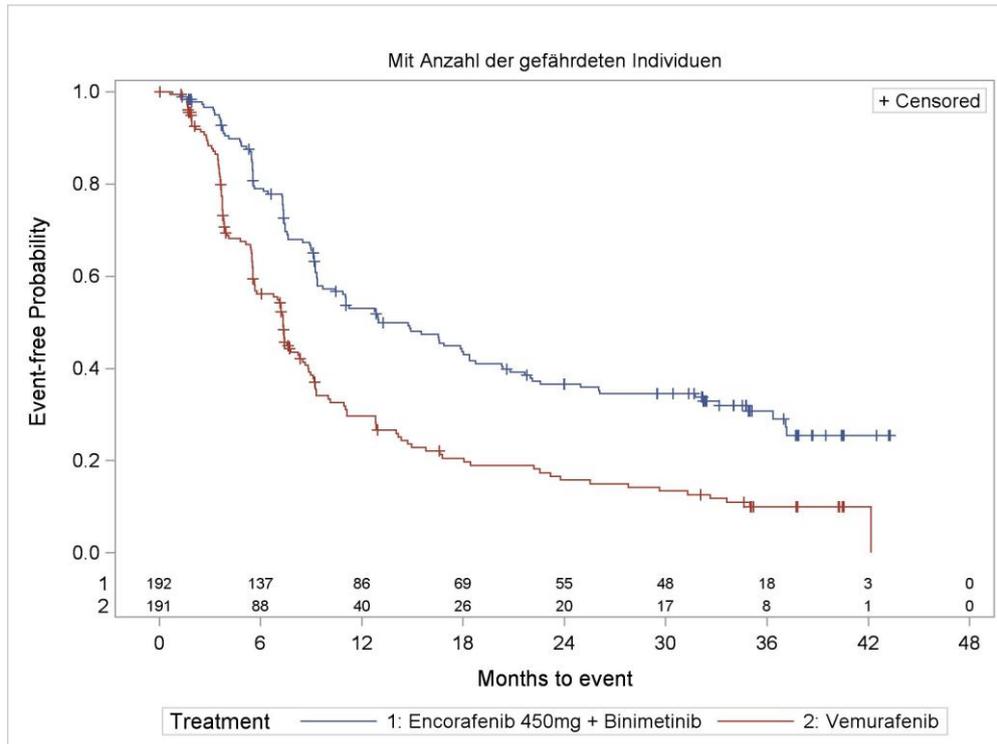


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)
Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal							
143/247 (57,9)	104/247 (42,1)	12,3 [9,5; 13,4]	180/248 (72,6)	68/248 (27,4)	7,2 [5,6; 7,5]	0,58 [0,46; 0,72]	<0,0001

Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]
 Datenschnitt 3, 16.01.2015
 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests

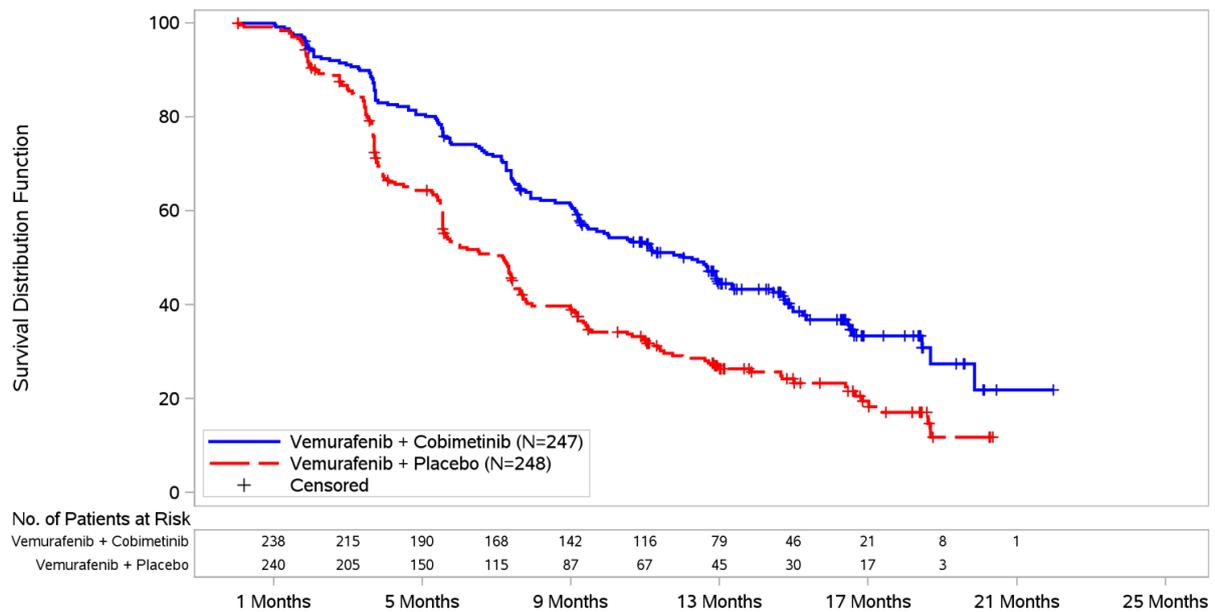


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“ aus der coBRIM-Studie, Datenschnitt 3, 16.01.2015 (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25])

Die Prüfarzt-beurteilte Auswertung des PFS zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Vemurafenib/Cobimetinib. Das Risiko einer Krankheitsprogression verringert sich unter der Kombinationstherapie um 42 %.

Vergleich COLUMBUS und coBRIM

Das mediane PFS ist in den jeweiligen Vemurafenib-Armen der Studien COLUMBUS und coBRIM gut vergleichbar und liegt bei 7,2 Monaten (coBRIM) und 7,29 Monaten (COLUMBUS). Diese hohe Konsistenz der PFS-Daten zwischen den Vergleichsarmen der beiden Studien ist erneut ein starkes Indiz für die Ähnlichkeit der Studienpopulation von COLUMBUS und coBRIM. Die Operationalisierung des Endpunkts ist in coBRIM und COLUMBUS vergleichbar.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/ Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Progressionsfreies Überleben (Monate), lokal			
HR [95 % KI]	0,47 [0,36; 0,60]	0,58 [0,46; 0,72]	0,81 [0,57; 1,13]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017 b: Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio			

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib über Vemurafenib als Brückenkomparator zeigt einen statistisch nicht-signifikanten Vorteil für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie (HR [95 % KI] = 0,81 [0,57; 1,13]). Das Risiko einer Progression ist unter der Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib um 19 % geringer als unter der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.3 Tumoransprechen – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brücken- komparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	•	•	-
1	coBRIM	-	•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

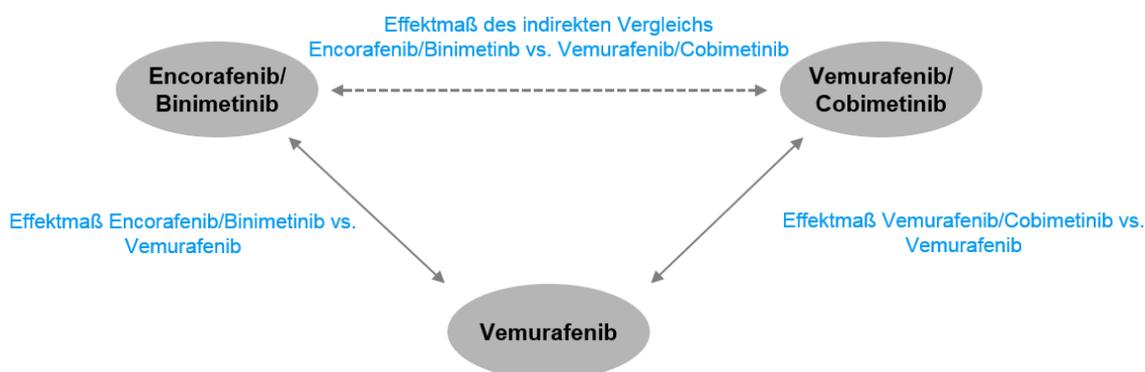


Abbildung 4-17: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunktes „Tumoransprechen“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	Ein verblindetes, unabhängige Review-Komitee (<i>blinded independent review committee</i> ; BIRC) wurde eingesetzt, um die Daten zum Tumoransprechen zu bewerten. <u>Gesamtansprechrates (objective response rate, ORR)</u> Die Gesamtansprechrates ist definiert als der Anteil der Patienten mit BOR (<i>best overall response</i> , bestes Gesamtansprechen), d.h. mit Vorliegen von vollständigem (CR) bzw. partiellem Ansprechen (PR). Es wurden zwei mögliche ORR-sets berücksichtigt, eines für bestätigtes Ansprechen und eines für bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen. Ein

Studie	Operationalisierung
	<p>bestätigtes Tumoransprechen lag vor, wenn eine CR bzw. PR in einer zweiten Untersuchung, die mindestens 4 Wochen später stattfand, bestätigt wurde.</p> <p>Das BOR (bestätigt und unbestätigt) wurde entsprechend, RECISTv1.1 erhoben. Das BOR für jeden Patienten wurde nach folgenden Kriterien aus der Sequenz der Gesamtansprechrates bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CR, vollständiges Ansprechen (<i>complete response</i>): Mindestens 2 Erhebungen des CR mindestens im Abstand von 4 Wochen und vor einem Progress, wenn eine Bestätigung notwendig ist oder 1 Erhebung des CR vor einem Progress, wenn eine Bestätigung nicht notwendig ist • PR, partielles Ansprechen (<i>partial response</i>): Mindestens 2 Erhebungen des PR oder besser mindestens im Abstand von 4 Wochen vor einem Progress (und nicht eingestuft als CR), wenn eine Bestätigung notwendig ist oder 1 Erhebung des PR vor einem Progress, wenn eine Bestätigung nicht notwendig war • SD, stabile Erkrankung (<i>stable disease</i>): Mindestens eine Einschätzung als stabile Krankheit (oder besser) > 6 Wochen nach Randomisierung/Beginn der Behandlung (und nicht eingestuft als CR oder PR) • PD, progrediente Erkrankung (<i>progressive disease</i>): Früher Progress ≤ 12 Wochen nach Randomisierung/ Beginn der Behandlung (und nicht eingestuft als CR oder PR) • Unbekannt = alle anderen Fälle (i.d.R., nicht eingestuft als bestätigtes CR oder PR und kein Vorliegen einer stabilen Erkrankung nach mehr als 6 Wochen oder früher Progress innerhalb der ersten 12 Wochen) <p>Nur solche Tumoruntersuchungen, die vor einer weiteren antineoplastischen Therapie und nicht später als 30 Tage nach Erhalt der letzten Studienmedikation stattfanden, wurden bezüglich BOR berücksichtigt.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens (<i>duration of response, DOR</i>)</u></p> <p>Die DOR wurde berechnet ab dem Zeitpunkt des ersten dokumentierten Ansprechens (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression oder zum Tod verursacht durch den Tumor. Für Patienten mit CR oder PR, die nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben sind, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (<i>time to response, TTR</i>)</u></p> <p>Die TTR war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR). Das CR oder PR musste nicht bestätigt werden. Patienten, die kein PR oder CR erreichten, wurden wie folgt zensiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum Zeitpunkt der letzten angemessenen Tumorbeurteilung, wenn sie kein PFS-Ereignis hatten. In diesem Fall hatten die Patienten noch keinen Progress und hatten theoretisch noch die Möglichkeit anzusprechen. • Nach einer Zeitspanne, die der maximalen Follow-up-Dauer entsprach (d.h., <i>First Patient First Visit (FPFV)</i> bis <i>Last Patient Last Visit (LPLV)</i> der letzten Analyse), wenn sie ein PFS-Ereignis hatten. In diesem Fall stellte das PFS-Ereignis das ungünstigste mögliche Ergebnis dar und es wurde davon ausgegangen, dass der Patient danach nicht mehr ansprechen konnte.
coBRIM	<p>Das Tumoransprechen wurde erhoben als die beste Gesamtansprechrates, die Dauer des Ansprechens und die Zeit bis zum Ansprechen.</p> <p><u>Beste Gesamtansprechrates (<i>best overall response rate, BORR</i>)</u></p> <p>Die BORR war definiert als vollständiges (<i>complete response, CR</i>) oder teilweises Tumoransprechen (<i>partial response, PR</i>) mittels RECIST v1.1. In diesen Fällen erfolgte eine Bestätigung durch zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen durch den Prüferarzt, die im Abstand von mindestens vier Wochen durchgeführt wurden. Im Falle einer</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>stabilen Erkrankung (<i>stable disease</i>, SD), mussten die Messungen mindestens einmal nach Randomisierung in einem Intervall von mindestens sechs Wochen den Kriterien einer SD entsprechen. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen, wurden als Non-Responder gewertet. Dies schloss auch Patienten ein, die keine Studienbehandlung erhalten haben, und behandelte Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde.</p> <p><u>Dauer des Ansprechens (<i>duration of response</i>, DOR)</u></p> <p>Die DOR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein bestätigtes Gesamtansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen bestätigten Ansprechens und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursachen. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Ansprechen (<i>time to response</i>, TTR)</u></p> <p>Die TTR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein bestätigtes Ansprechen (CR oder PR) aufwiesen. Der Endpunkt war definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten bestätigten Ansprechen (CR oder PR).</p>
<p>Quellen: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]</p> <p>BORR: <i>Best overall response rate</i> (beste Gesamtansprechrage); CR: <i>complete response</i> (komplettes Ansprechen); PR: <i>partial response</i> (partielles Ansprechen); SD: <i>stable disease</i> (stabile Erkrankung); DOR: <i>duration of response</i> (Dauer des Ansprechens); RECIST: <i>Response evaluation criteria in solid tumors</i></p>	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tumorsprechen“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COLUMBUS	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig
coBRIM	niedrig	ja	ja ^a	ja	ja	niedrig

a: Das ITT-Prinzip wurde für ORR adäquat umgesetzt. DOR und TTR basieren auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie, sodass eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht möglich ist.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Der Endpunkt „Tumoransprechen“ umfasst die Gesamtansprechrates (ORR), die Dauer des Ansprechens (DOR) und die Zeit bis zum Ansprechen (TTR). Das ITT-Prinzip wurde für die ORR adäquat umgesetzt. Da die DOR und TTR auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie basieren, kann das ITT-Prinzip bei dieser Betrachtung nicht umgesetzt werden. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft, da DOR und TTR in Zusammenhang mit der ORR betrachtet werden. Darüber hinaus liegen weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Die Auswertung des Endpunkts erfolgte anhand *a priori* definierter, objektiver Kriterien durch ein zentrales Review (BIRC). Zusätzlich wurde als Sensitivitätsanalyse die Prüfarzt-Bewertung hinzugezogen.

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

coBRIM

Für den Endpunkt werden die Daten des Datenschnitts vom 16.01.2015 dargestellt. Die Endpunkterheber waren verblindet und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das ITT-Prinzip wurde für die ORR adäquat umgesetzt. Da die DOR und TTR auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie basieren, kann das ITT-Prinzip bei dieser Betrachtung nicht umgesetzt werden. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft, da DOR und TTR in Zusammenhang mit der ORR betrachtet werden.

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

4.3.2.1.3.1.3.1 Tumoransprechen – Gesamtansprechrates

Ergebnisse für COLUMBUS

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen), zentral“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450mg + Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450mg + Binimetinib vs. Vemurafenib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p(CMH)
Bestätigte ORR, zentral							
192	122 (63,54)	191	78 (40,84)	2,55 [1,69; 3,86]	1,55 [1,26; 1,89]	0,23 [0,13; 0,32]	<0,0001
Bestätigte CR, zentral							
192	22 (11,46)	191	16 (8,38)	1,43 [0,72; 2,82]	1,35 [0,73; 2,47]	0,04 [-0,02; 0,10]	0,3099

Encorafenib 450mg + Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450mg + Binimetinib vs. Vemurafenib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p(CMH)
Bestätigte PR, zentral							
192	100 (52,08)	191	62 (32,46)	2,28 [1,50; 3,45]	1,60 [1,25; 2,05]	0,20 [0,10; 0,29]	0,0001
Bestätigte SD, zentral							
192	45 (23,44)	191	71 (37,17)	0,51 [0,33; 0,80]	0,63 [0,46; 0,86]	-0,14 [-0,23; -0,05]	0,0033
Bestätigte Nicht-CR/PD, zentral							
192	10 (5,21)	191	6 (3,14)	1,71 [0,60; 4,89]	1,59 [0,60; 4,23]	0,02 [-0,02; 0,06] ^a	0,3131
Bestätigte PD, zentral							
192	2 (1,04)	191	14 (7,33)	0,13 [0,03; 0,58]	0,14 [0,03; 0,60]	-0,06 [-0,10; -0,02] ^a	0,0019

a: Modell ohne Stratifizierungs-Faktoren
Datenschnitt 2, 07.11.2017
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risiko-Differenz; p(CMH): p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; ORR: Gesamtansprechrates (overall response rate); CR: Vollständiges Ansprechen (complete response); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease); Nicht-CR/PD: Nicht-vollständiges Ansprechen/Progressive Erkrankung; PD: Progrediente Erkrankung (progressive disease)

Im Vergleich zum Vemurafenib-Arm (78 Patienten [40,84 %]) erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten des Encorafenib/Binimetinib-Arms (122 Patienten [63,54 %]) ein bestätigtes Tumorsprechen im zentralen Review. Das RR [95 % KI] beträgt 1,55 [1,26; 1,89] mit $p < 0,0001$. Insgesamt zeigten nur zwei Patienten (1,04 %) im Encorafenib/ Binimetinib-Arm, aber 14 Patienten (7,33 %) im Vemurafenib-Arm eine frühe Krankheitsprogression (PD) innerhalb der ersten 12 Wochen der Studie nach Randomisierung.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumorsprechen – Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen), lokal“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450mg + Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450mg + Binimetinib vs. Vemurafenib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p(CMH)
Bestätigte ORR, lokal							
192	145 (75,52)	191	94 (49,21)	3,25 [2,09; 5,03]	1,52 [1,28; 1,79]	0,26 [0,17; 0,35]	<0,0001
Bestätigte CR, lokal							
192	37 (19,27)	191	16 (8,38)	2,70 [1,43; 5,10]	2,28 [1,32; 3,93]	0,10 [0,03; 0,16]	0,0017

Encorafenib 450mg + Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450mg + Binimetinib vs. Vemurafenib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p(CMH)
Bestätigte PR, lokal							
192	108 (56,25)	191	78 (40,84)	1,86 [1,24; 2,79]	1,39 [1,12; 1,71]	0,15 [0,06; 0,25]	0,0027
Bestätigte SD, lokal							
192	33 (17,19)	191	65 (34,03)	0,40 [0,25; 0,64]	0,50 [0,35; 0,72]	-0,17 [-0,25; -0,08]	0,0002
Bestätigte Nicht-CR/PD, lokal							
192	0 (0)	191	1 (0,52)	0,33 [0,01; 8,15] ^a	0,33 [0,01; 8,09] ^a	-0,01 [-0,02; 0,00] ^a	0,3173
Bestätigte PD, lokal							
192	2 (1,04)	191	11 (5,76)	0,17 [0,04; 0,78]	0,18 [0,04; 0,80]	-0,05 [-0,08; -0,01] ^a	0,0108
a: Modell ohne Stratifikations-Faktoren Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risiko-Differenz; p(CMH): p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests; ORR: Gesamtansprechrates (overall response rate); CR: Vollständiges Ansprechen (complete response); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease); Nicht-CR/PD: Nicht-vollständiges Ansprechen/Progressive Erkrankung; PD: Progrediente Erkrankung (progressive disease)							

Im Vergleich zum Vemurafenib-Arm (94 Patienten [49,21 %]) erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten des Encorafenib/Binimetinib-Arm (145 Patienten [63,54 %]) ein bestätigtes Tumoransprechen im lokalen Review. Das RR [95 % KI] beträgt 1,52 [1,28; 1,79] mit $p < 0,0001$. Insgesamt zeigten nur zwei Patienten (1,04 %) im Encorafenib/Binimetinib-Arm, aber 11 Patienten (5,76 %) im Vemurafenib-Arm eine frühe Krankheitsprogression (PD) innerhalb der ersten 12 Wochen der Studie nach Randomisierung (Tabelle 4-48).

Ergebnisse für coBRIM

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen), lokal“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib		Vemurafenib		Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib			
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	RD [95 % KI]	p-Wert ^a
Bestätigte ORR, lokal							
247	172 (69,6)	248	124 (50,0)	2,29 [1,59; 3,31]	1,39 [1,20; 1,62]	0,20 [0,11; 0,28]	<0,0001
a: p-Wert nach Wald Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4[25] Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; RD: Risiko-Differenz; ORR: Gesamtansprechrates (overall response rate)							

Der Anteil an Patienten mit bestätigten Tumoransprechen liegt im Vemurafenib/Cobimetinib-Arm bei 69,6 %. Das RR [95 % KI] beträgt 1,39 [1,20; 1,62] mit $p < 0,0001$.

Vergleich COLUMBUS und coBRIM

In der coBRIM-Studie wurde für die Analyse des Tumoransprechens ausschließlich der Anteil der Patienten berücksichtigt, die ein bestätigtes Tumoransprechen zeigten. Außerdem wurden die Analysen des lokalen Reviews verwendet. Für den indirekten Vergleich wurden die entsprechenden Analysen der COLUMBUS-Studie herangezogen.

Der Anteil der Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen ist in den jeweiligen Vemurafenib-Armen der Studien mit 49,21 % (COLUMBUS) und 50,0 % (coBRIM) vergleichbar. Diese hohe Konsistenz der ORR-Daten zwischen den Vergleichsarmen der beiden Studien ist ein starkes Indiz für die Ähnlichkeit der Studienpopulation von COLUMBUS und coBRIM. Die Operationalisierung des Endpunkts ist in coBRIM und COLUMBUS vergleichbar.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Tumoransprechen – Gesamtansprechrate (bestätigtes Ansprechen), lokal“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib ^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib ^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Bestätigte ORR, lokal			
RR [95 % KI]	1,52 [1,28; 1,79]	1,39 [1,20; 1,62]	1,09 [0,87; 1,36]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017 b: Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko			

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib über Vemurafenib als Brückenkompator zeigt einen statistisch nicht-signi-

fikanten Vorteil für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapien (RR [95 % KI] = 1,09 [0,87; 1,36]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.3.2 Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen

Ergebnisse für COLUMBUS

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum Ansprechen (Monate), zentral							
146/192 (76,0)	46/192 (24,0)	1,91 [1,87; 1,94]	112/191 (58,6)	79/191 (41,4)	2,23 [1,91; 3,78]	1,49 [1,164; 1,913]	0,0014 0,0016
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells							

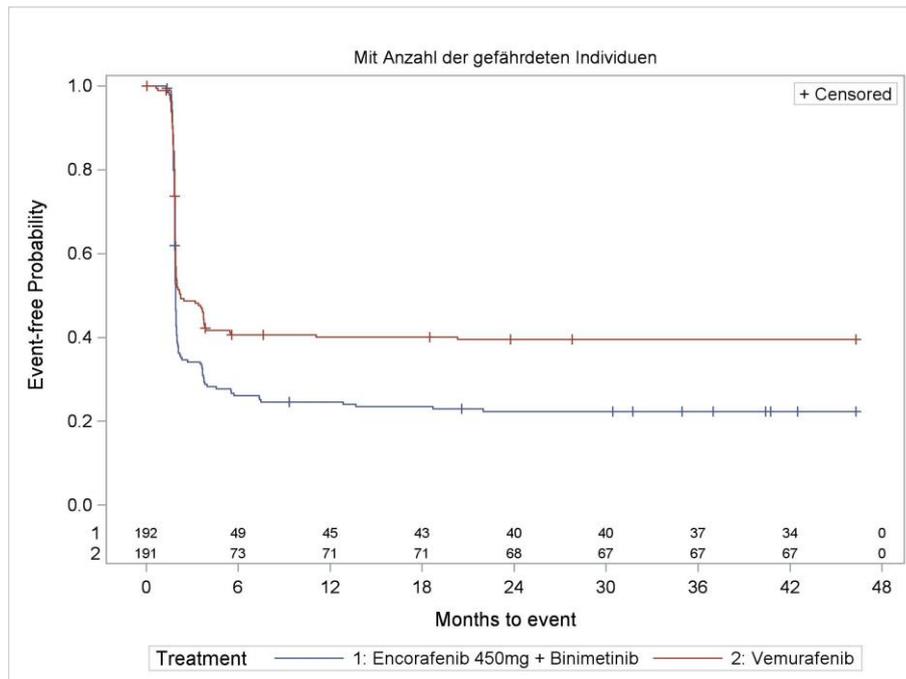


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Die mediane TTR lag im Encorafenib/Binimetinib-Arm bei 1,91 Monaten [1,87; 1,94] und im Vemurafenib-Arm bei 2,23 Monaten [1,91; 3,78]. Die Analyse des TTR zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 1,49 [1,164; 1,913]). Die Wahrscheinlichkeit für ein frühzeitigeres Auftreten eines Tumoransprechens ist unter der Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib um 49 % höher als unter der Behandlung mit Vemurafenib.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum Ansprechen (Monate), lokal							
159/192 (82,8)	33/192 (17,2)	1,87 [1,87; 1,94]	126/191 (66,0)	65/191 (34,0)	1,91 [1,91; 2,14]	1,40 [1,107; 1,776]	0,0048 0,0050
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells							

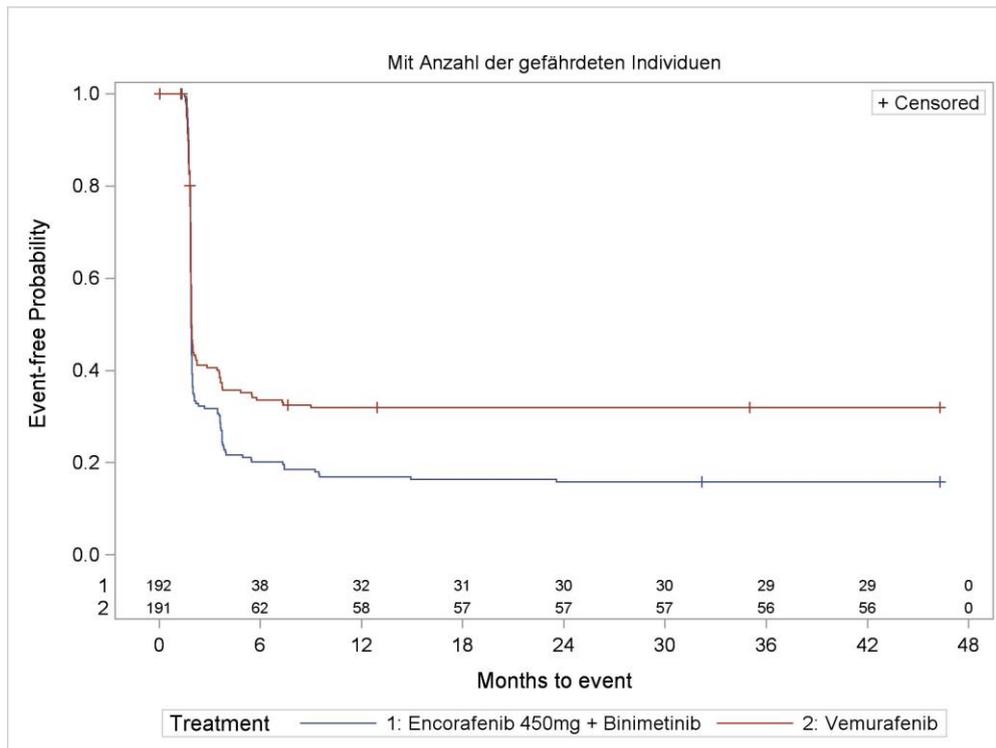


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Auch die Analyse der Prüfarzt-beurteilten TTR zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 1,40 [1,107; 1,776]) und die mediane TTR ist in beiden Armen weitgehend vergleichbar mit den Ergebnissen des zentralen Reviews.

Ergebnisse für coBRIM

In der coBRIM-Studie wurde für die Analyse des Endpunkts „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen“ nur die Patienten berücksichtigt, die ein bestätigtes Ansprechen zeigten, während bei der COLUMBUS-Studie alle Patienten mit bestätigten und unbestätigten Ansprechen gewertet wurden.

Vergleich COLUMBUS und coBRIM

Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung des Endpunkts bei COLUMBUS (TTR, bestätigtes + unbestätigtes Ansprechen) und coBRIM (TTR, bestätigtes Ansprechen) ist ein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt nicht möglich.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Aufgrund der unterschiedlichen Auswertungen der TTR ist ein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt nicht möglich.

4.3.2.1.3.1.3.3 Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens

Ergebnisse für COLUMBUS

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450mg + Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450mg + Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
Dauer des Ansprechens (Monate), zentral							
68/122 (55,7)	54/122 (44,3)	18,60 [12,68; 24,15]	49/78 (62,8)	29/78 (37,2)	12,25 [6,93; 14,46]	0,61 [0,415; 0,904]	0,0128 0,0135
Datenschnitt 2, 07.11.2017.							
KI: Konfidenzintervall; p(Ir): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells							

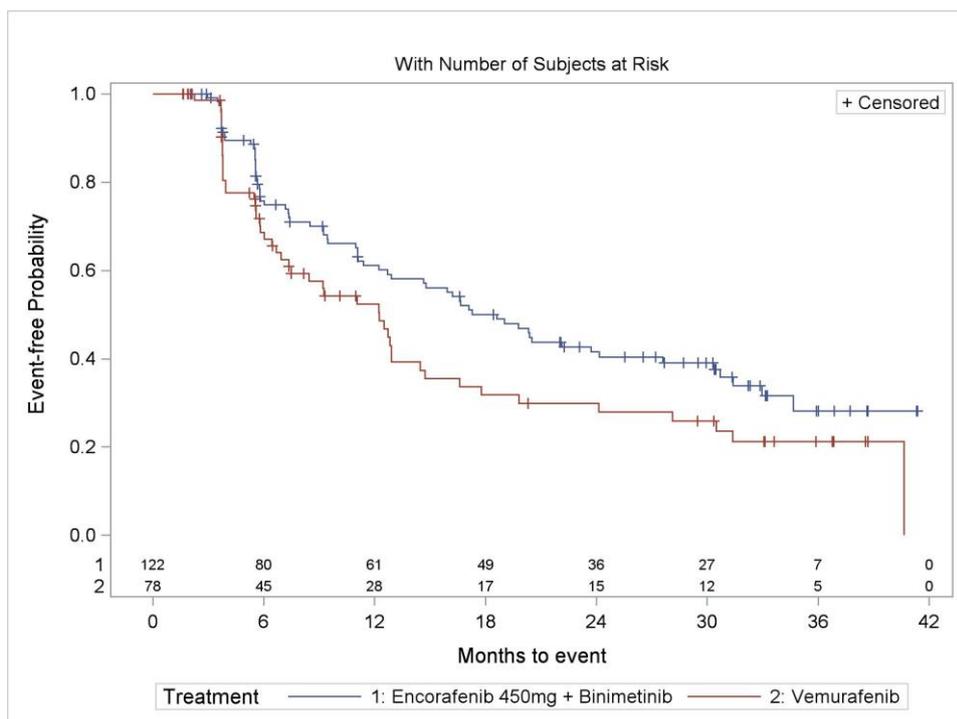


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), zentral“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Im Encorafenib/Binimetinib-Arm zeigten insgesamt 122 Patienten ein bestätigtes vollständiges (CR) oder partielles (PR) Ansprechen im zentralen Review. Im Vemurafenib-Arm waren es insgesamt nur 78 Patienten mit Ereignis. Von diesen Patienten, die ein bestätigtes Tumoransprechen aufwiesen, trat bei 55,7 % bzw. 62,8 % ein Ereignis in Form von Krankheitsprogression oder Tod (durch Tumor) auf. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) lag im Encorafenib/Binimetinib-Arm bei 18,60 Monaten [12,68; 24,15] und im Vemurafenib-Arm bei nur 12,25 Monaten [6,93; 14,46]. Die Analyse des DOR zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 0,61 [0,415; 0,904]).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450mg + Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450mg + Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Dauer des Ansprechens (Monate), lokal							
86/145 (59,3)	59/145 (40,7)	16,20 [11,07; 24,15]	71/94 (75,5)	23/94 (24,5)	7,66 [5,78; 10,97]	0,54 [0,389; 0,744]	0,0001 0,0002
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells							

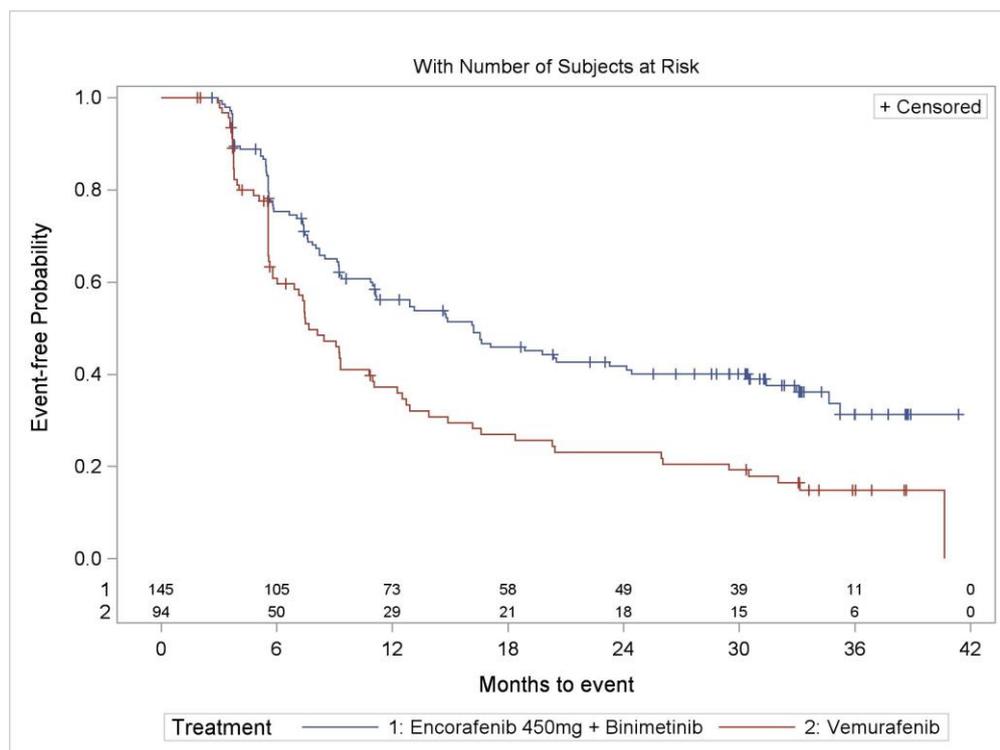


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Die Analyse des DOR (bestätigtes Ansprechen) basierend auf dem lokalen Review zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 0,54 [0,389; 0,744]) und ist in beiden Armen weitgehend vergleichbar mit den Ergebnissen des zentralen Reviews.

Ergebnisse für coBRIM

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; Monate), lokal“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)
Dauer des Ansprechens (Monate), lokal;							
84/172 (48,8)	88/172 (51,2)	13,0 [11,1; 16,6]	73/124 (58,9)	51/124 (41,1)	9,2 [7,5; 12,8]	0,60 [0,44; 0,83]	0,0019
Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25] Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests							

Für die Ereigniszeitanalysen der coBRIM-Studie für den Endpunkt „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens“ liegen in dem Nutzendossier zu Cobimetinib keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

In der coBRIM-Studie trat bei 48,8 % der Patienten im Vemurafenib/Cobimetinib-Arm, die ein bestätigtes Ansprechen im lokalen Review zeigten, ein Ereignis (Progression oder Tod) auf. Die mediane Dauer des Ansprechens liegt im Vemurafenib/Cobimetinib-Arm bei 13,0 Monaten und im Vemurafenib-Arm bei 9,2 Monaten. Die Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Vemurafenib/Cobimetinib (HR [95 % KI] = 0,60 [0,44; 0,83]).

Vergleich COLUMBUS und coBRIM

Da bei coBRIM die DOR des lokalen Reviews dargestellt wurde, werden auch im indirekten Vergleich von COLUMBUS und coBRIM die Analysen des lokalen Reviews verwendet.

Die mediane DOR liegt in den jeweiligen Vemurafenib-Armen bei 7,7 (COLUMBUS) bzw. 9,2 (coBRIM) Monaten und ist somit gut vergleichbar.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für „Tumoransprechen – Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen), lokal“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib ^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib ^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Dauer des Ansprechens, lokal			
HR [95 % KI]	0,54 [0,39; 0,74]	0,60 [0,44; 0,83]	0,90 [0,57; 1,41]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017 b: Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio			

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib über Vemurafenib als Brückenkomparator zeigt einen statistisch nicht-signifikanten Vorteil für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie (HR [95 % KI] = 0,90 [0,57; 1,41]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.4 ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-56: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brücken- komparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	●	●	-
1	coBRIM	-	-	-

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunktes „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ in der COLUMBUS-Studie

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	<p>Der ECOG-PS beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten auf einer Skala von 0 (keine Einschränkungen) bis 5 (tot).</p> <p>Die Veränderung des ECOG-PS ist operationalisiert als Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens einen Punkt. Die Zeit bis zur Verschlechterung ist definiert als Zeit von der ersten Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des ersten Ereignisses, welches definiert ist als Tod durch jegliche Ursache oder einer Verschlechterung des ECOG-PS um mindestens einen Punkt. Patienten ohne definitive Verschlechterung vor dem Datenschnitt oder vor Beginn einer neuen Anti-Tumortherapie wurden auf das Datum der letzten ECOG-PS-Evaluation zensiert. Wenn eine definitive Verschlechterung nach zwei oder mehr fehlenden Beurteilungen stattgefunden hat, wurde diese zensiert auf das Datum der letzten ECOG-PS Beurteilung vor der Verschlechterung.</p> <p>Die Veränderung des ECOG-PS wurde jeweils am ersten Tag des Behandlungszyklus evaluiert.</p>
coBRIM	<i>Dieser Endpunkt wurde nicht erhoben.</i>
ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i>	

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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ in der COLUMBUS-Studie

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren nicht stattgefunden. Da zur Erhebung des ECOG-PS objektive Kriterien eingesetzt werden, kann trotz des offenen Studiendesigns das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft werden.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
ECOG Performance Status, Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)							
90/189 (47,6)	99/189 (52,4)	15,70 [9,23; 33,97]	94/184 (51,1)	90/184 (48,9)	7,39 [4,73; 12,55]	0,54 [0,401; 0,733]	<0,0001 <0,0001
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status							

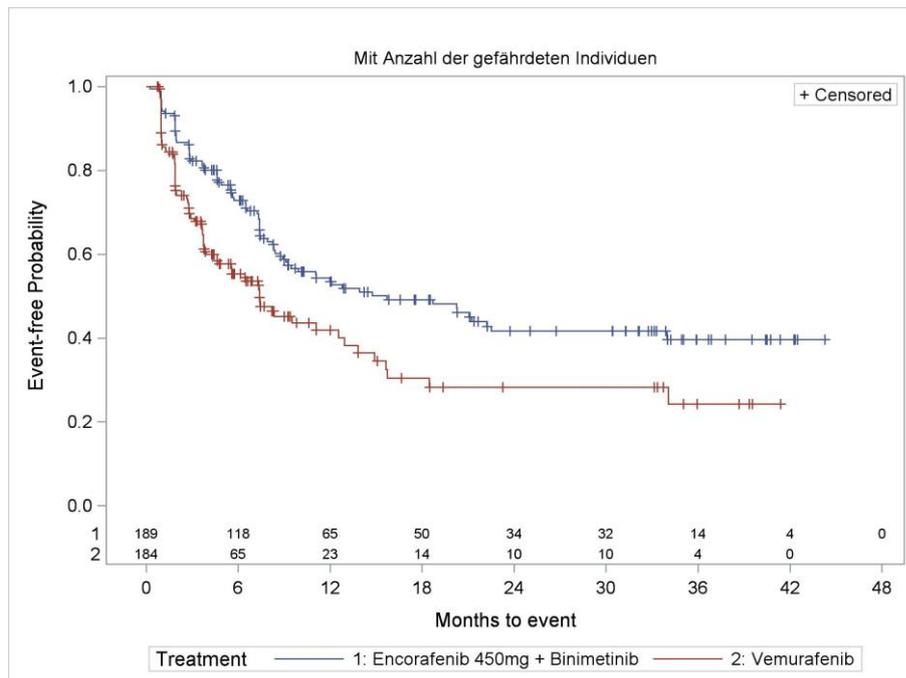


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Im Encorafenib/Binimetinib-Arm wiesen 47,6 % der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 7. November 2017 eine Verschlechterung des ECOG-PS auf, im Gegensatz zu 51,1 % im Vemurafenib-Arm. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung war im Encorafenib/Binimetinib-Arm (15,70 Monate [9,23; 33,97]) fast doppelt so lang wie im Vemurafenib-Arm (7,39 Monate [4,73; 12,55]). Das Risiko einer Verschlechterung des ECOG-PS war im Encorafenib/Binimetinib-Arm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm um 46 % reduziert (HR [95 % KI] = 0,54 [0,401; 0,733], $p < 0,0001$).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt „ECOG-PS – Zeit bis zur Verschlechterung (1 Punkt)“ ist nicht möglich, da dieser Endpunkt in der coBRIM-Studie nicht erhoben wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern.

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30 – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-60: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brücken- komparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	●	●	-
1	coBRIM	-	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

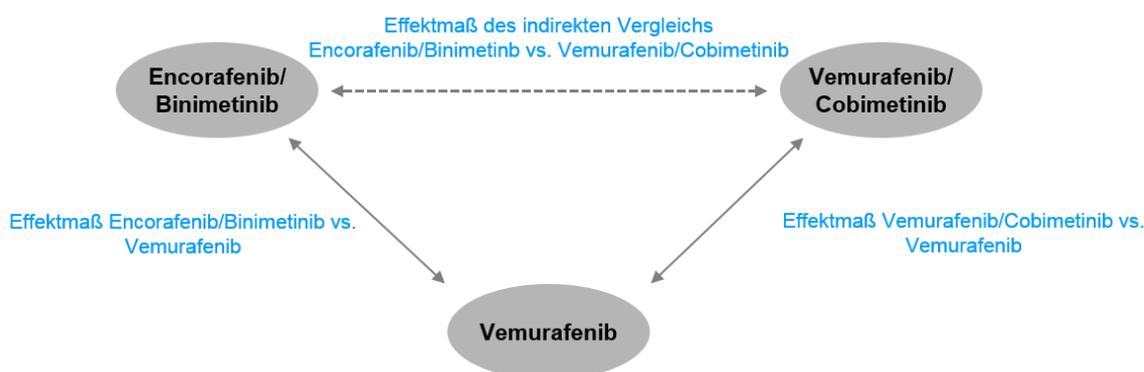


Abbildung 4-23: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkompator Vemurafenib

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist validiertes Messinstrument zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen und enthält sowohl mehrdimensionale Items als auch Einzel-Items aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Nausea [Übelkeit] und Erbrechen) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung.</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde von den Patienten zum Screening (Baseline), ab dem Zeitpunkt der Randomisierung alle 8 Wochen während der ersten 24 Monate (bis Woche</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>105) alle 8 Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zur/zum Krankheitsprogression, Widerruf der Zustimmung, Lost-to-Follow-up, Start einer neuen Anti-Tumorthherapie oder Tod ausgefüllt. Der Fragebogen wurde zudem auch zu den Zeitpunkten Behandlungsende und Sicherheits-Follow-up erhoben.</p> <p>Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgte entsprechend der Anweisungen des Scoring-Manuals. Im Rahmen der Studiauswertung wurde eine definitive Verminderung um mindestens 10 % als klinisch relevante Verschlechterung angesehen.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine <i>post hoc</i>-Analyse bezüglich der Verschlechterung um 10 Punkte durchgeführt, da dieser Unterschied als minimaler klinisch relevanter Unterschied (<i>Minimal clinical important difference</i>, MCID) validiert ist [21] und schon in diversen früheren Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA akzeptiert wurde [50, 55, 56].</p>
coBRIM	<p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst 30 Fragen aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue [Erschöpfung], Schmerz und Übelkeit und Vomiting [Erbrechen]) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhoe [Durchfall]) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Die folgenden Symptomskalen werden hier unter der Endpunktkategorie „Morbidität“ dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue (Erschöpfung) • Nausea (Übelkeit) und Vomiting (Erbrechen) • Schmerz • Atemnot • Appetitlosigkeit • Schlaflosigkeit • Verstopfung • Diarrhoe (Durchfall) <p>Folgende Analysen werden zu den einzelnen Symptomskalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomskalen (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verschlechterung der jeweiligen Symptomskala (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu mindestens einer Visite nach Baseline) im Vergleich zum Ausgangswert • Zeit bis zur Verbesserung der Symptomskalen (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte) im Vergleich zum Ausgangswert • Anteil Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung der jeweiligen Symptomskala (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte zu mindestens einer Visite nach Baseline) im Vergleich zum Ausgangswert • ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 • MMRM-Analyse zur Veränderung des Scores ab Baseline bis Zyklus 8 Tag 1 <p>In der Time-to-event-Responderanalyse wurde ein Patient als Responder gewertet, sobald er zu mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline eine Verschlechterung oder Ver-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>besserung um ≥ 10 Punkte des Scores aufwies, unabhängig davon, ob und wie viele fehlende Werte vorlagen.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Behandlungsbeginn, Tag 1 und 15 von Zyklus 1 und 2, und an Tag 1 [jedes zweiten] nachfolgenden Zyklen [d.h. Tag 1 des Zyklus 4, 6, 8, etc.] erhoben (bis zum Rückzug der Einwilligung oder Studienende) [43]. [Zudem wurde der Fragebogen auch zum Zeitpunkt des Behandlungsendes sowie 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.]</p>
<p>Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]</p> <p>ANCOVA: <i>analysis of covariance</i> (Kovarianzanalyse); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire</i>; MCID: <i>minimal clinical important difference</i>; MMRM: <i>mixed effect model repeat measurement</i></p>	

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

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

Tabelle 4-62: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COLUMBUS	niedrig	nein	ja	nein ^a	ja	hoch
coBRIM	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ^b

a: Die Auswertung der einzelnen Skalen des Endpunkts war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Diese Analyse wurde vielmehr post-hoc durchgeführt, um die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an die Auswertung von Fragebögen zu erfüllen

b: Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte in der Auswertung (> 10 %) schätzt das IQWiG das Verzerrungspotenzial als hoch ein [48].

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren nicht stattgefunden. Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt handelt und den Patienten ihre Medikation bekannt war, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ als hoch eingeschätzt.

coBRIM

Für den Endpunkt werden die Daten des Datenschnitts vom 16.01.2015 dargestellt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial wird – der Einschätzung des IQWiG folgend – aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft [48].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

Der Anteil der Patienten, die zur Analyse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 4-63 dargestellt. Um die unterschiedliche Behandlungsdauer in den Behandlungsarmen zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen. Es wird für jede Symptomskala die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung (Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) dargestellt.

Tabelle 4-63: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Encorafenib 450 mg/Binimetinib		Vemurafenib	
	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten
EORTC QLQ-C30 Fatigue				
Baseline	192	186 (96,9)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	170 (89,0)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen				
Baseline	192	186 (96,9)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	170 (89,0)
EORTC QLQ-C30 Schmerz				
Baseline	192	186 (96,9)	191	179 (93,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	172 (90,1)
EORTC QLQ-C30 Atemnot				
Baseline	192	186 (96,9)	191	178 (93,2)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	171 (89,5)
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit				
Baseline	192	186 (96,9)	191	176 (92,1)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	169 (88,5)

Zeitpunkt	Encorafenib 450 mg/Binimetinib		Vemurafenib	
	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust				
Baseline	192	187 (97,4)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	170 (89,0)
EORTC QLQ-C30 Obstipation				
Baseline	192	186 (96,9)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	170 (89,0)
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe				
Baseline	192	185 (96,4)	191	178 (93,2)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	181 (94,3)	191	171 (89,5)
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline	192	182 (94,8)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	178 (92,7)	191	170 (89,0)
Datenschnitt 2, 07.11.2017				
N: Anzahl der verfügbaren Patienten; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>				

In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden alle Patienten berücksichtigt, die einen Baseline-Wert und mindestens einen weiteren post-Baseline-Wert zu jeglichem Nachfolgezeitpunkt haben. Dabei lag der Anteil der auswertbaren Patienten bei allen Symptomskalen bei über 88 %. In Tabelle 4-64 sind die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten dargestellt. Diese liegt im Vemurafenib-Arm bis zum 5. Zyklus (= 16 Wochen) und im Kombinationsarm bis zum 7. Zyklus (= 24 Wochen) über 70 %.

Tabelle 4-64: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus	Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib		
	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)
Baseline	192	167	87,0	191	161	84,3
Zyklus 3	186	178	92,7	182	165	86,4
Zyklus 5	174	158	82,3	146	135	70,7
Zyklus 7	161	147	76,6	110	103	53,9
Zyklus 9	139	131	68,2	87	83	43,5
Zyklus 11	121	111	57,8	63	54	28,3
Zyklus 13	104	97	50,5	50	46	24,1
Zyklus 15	94	84	43,8	40	38	19,9

Zyklus	Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib		
	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)
Zyklus 17	83	78	40,6	34	31	16,2
Zyklus 19	66	57	29,7	29	27	14,1
Zyklus 21	46	43	22,4	22	21	11,0
Zyklus 23	31	28	14,6	16	15	7,9
Zyklus 25	22	18	9,4	11	10	5,2
Zyklus 27	10	0	0	7	0	0
Zyklus 30	1	0	0	4	0	0

Datenschnitt 2, 07.11.2017
N: Anzahl der verfügbaren Patienten; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ITT: Intention to treat

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
112/182 (61,5)	70/182 (38,5)	3,71 [2,00; 5,59]	127/170 (74,7)	43/170 (25,3)	2,07 [1,91; 3,68]	0,60 [0,467; 0,784]	0,0001 0,0001
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
90/182 (49,5)	92/182 (50,5)	11,10 [7,52; 22,11]	84/170 (49,4)	86/170 (50,6)	5,55 [3,75; 10,58]	0,75 [0,557; 1,020]	0,0665 0,0674
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
93/182 (51,1)	89/182 (48,9)	9,23 [5,82; 14,78]	103/172 (59,9)	69/172 (40,1)	3,71 [3,15; 4,80]	0,55 [0,415; 0,736]	<0,0001 <0,0001
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
75/182 (41,2)	107/182 (58,8)	18,43 [11,07; NA]	57/171 (33,3)	114/171 (66,7)	18,40 [10,58; NA]	0,94 [0,659; 1,326]	0,7066 0,7053
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
71/182 (39,0)	111/182 (61,0)	22,54 [12,91; 31,21]	78/169 (46,2)	91/169 (53,8)	7,33 [4,01; 14,92]	0,60 [0,435; 0,838]	0,0023 0,0025
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
65/182 (35,7)	117/182 (64,3)	31,21 [14,78; NA]	86/170 (50,6)	84/170 (49,4)	5,55 [3,71; 9,26]	0,44 [0,319; 0,620]	<0,0001 <0,0001

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
87/182 (47,8)	95/182 (52,2)	12,91 [7,39; 31,21]	55/170 (32,4)	115/170 (67,6)	14,75 [11,04; 34,04]	1,30 [0,919; 1,833]	0,1374 0,1385
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
81/181 (44,8)	100/181 (55,2)	13,44 [9,26; 31,21]	86/171 (50,3)	85/171 (49,7)	5,49 [3,71; 5,95]	0,59 [0,434; 0,805]	0,0008 0,0009
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
63/178 (35,4)	115/178 (64,6)	32,49 [32,49; NA]	64/170 (37,6)	106/170 (62,4)	12,91 [7,33; NA]	0,71 [0,498; 1,010]	0,0558 0,0569
Datenschnitt 2, 07.11.2018							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i> ; NA: nicht berechenbar							

Die Zeit bis zur Verschlechterung der Krankheitssymptomatik war bei der Mehrzahl der betrachteten Symptome im Interventionsarm deutlich länger als im Kontrollarm. Für die Symptome Fatigue (HR [95 % KI] = 0,60 [0,467; 0,784], $p = 0,0001$), Schmerz (HR [95 % KI] = 0,55 [0,415; 0,736], $p < 0,0001$), Schlaflosigkeit (HR [95 % KI] = 0,60 [0,435; 0,838], $p = 0,0025$), Appetitverlust (HR [95 % KI] = 0,44 [0,319; 0,620], $p < 0,0001$) und Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,59 [0,434; 0,805], $p = 0,0009$) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil ($p < 0,01$) für die Therapie mit Encorafenib/Binimetinib.

Der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung war bei der Mehrzahl der Symptome im Encorafenib/Binimetinib-Arm geringer als im Kontrollarm. So waren es 61,5 % vs. 74,7 % bei Fatigue, 51,1 % vs. 59,9 % bei Schmerz, 39,0 % vs. 46,2 % bei Schlaflosigkeit, 35,7 % vs. 50,6 % bei Appetitverlust und 44,8 % vs. 50,3 % bei Diarrhoe.

Bei den Symptomen Atemnot (HR [95 % KI] = 0,94 [0,659; 1,326], $p = 0,7053$) bzw. Obstipation (HR [95 % KI] = 1,30 [0,919; 1,833], $p = 0,1385$) sind keine relevanten Unterschiede in den beiden Studienarmen zu verzeichnen.

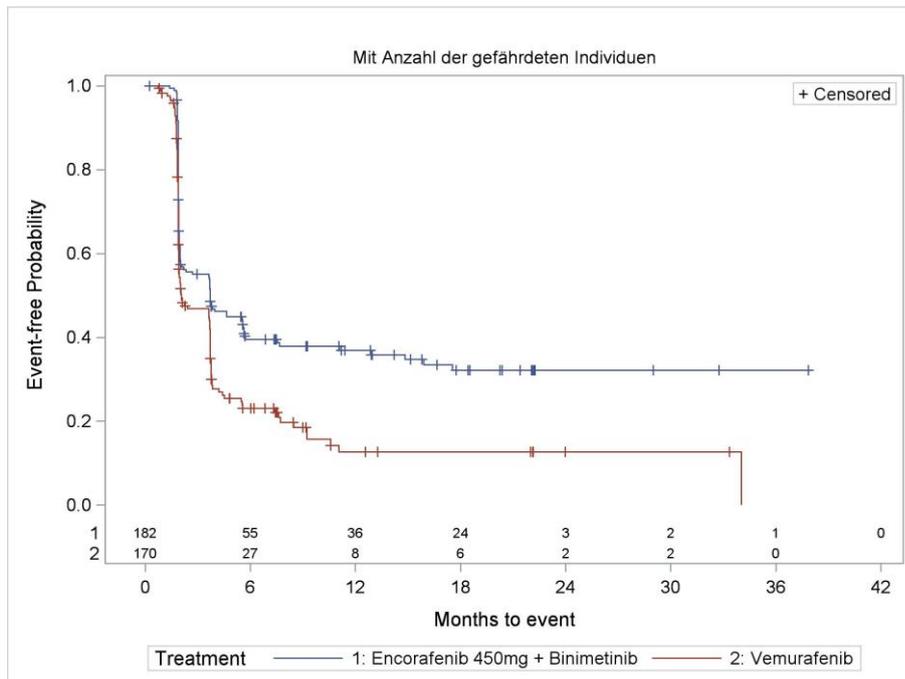


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Fatigue – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

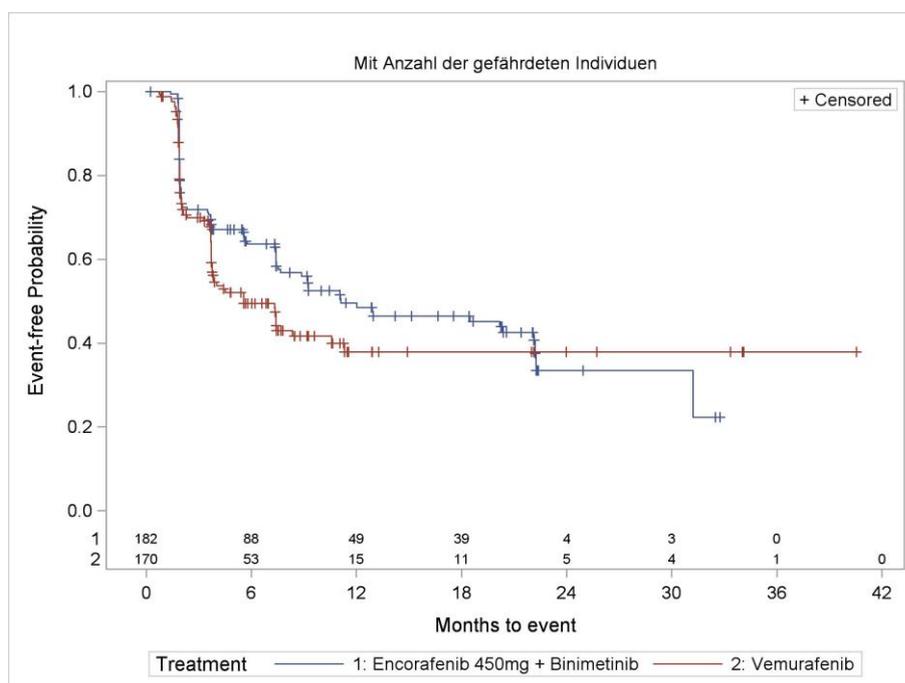


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

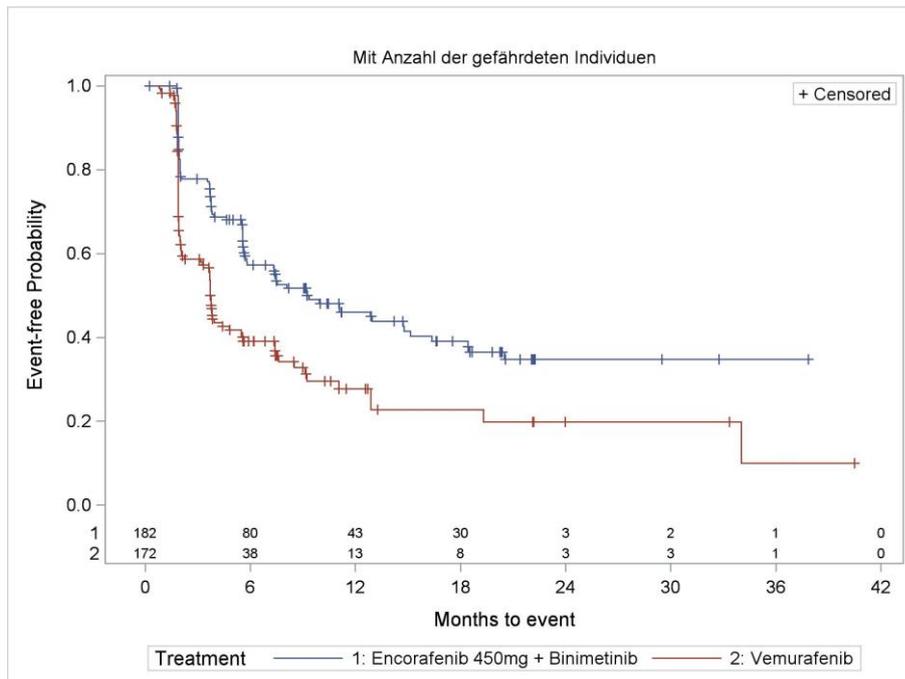


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Schmerz – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

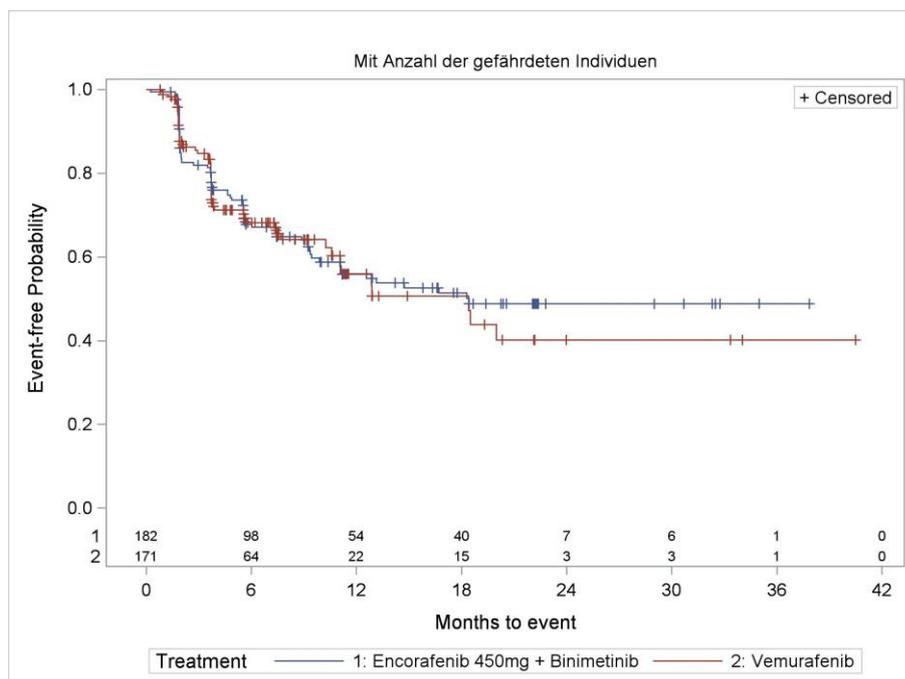


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Atemnot – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

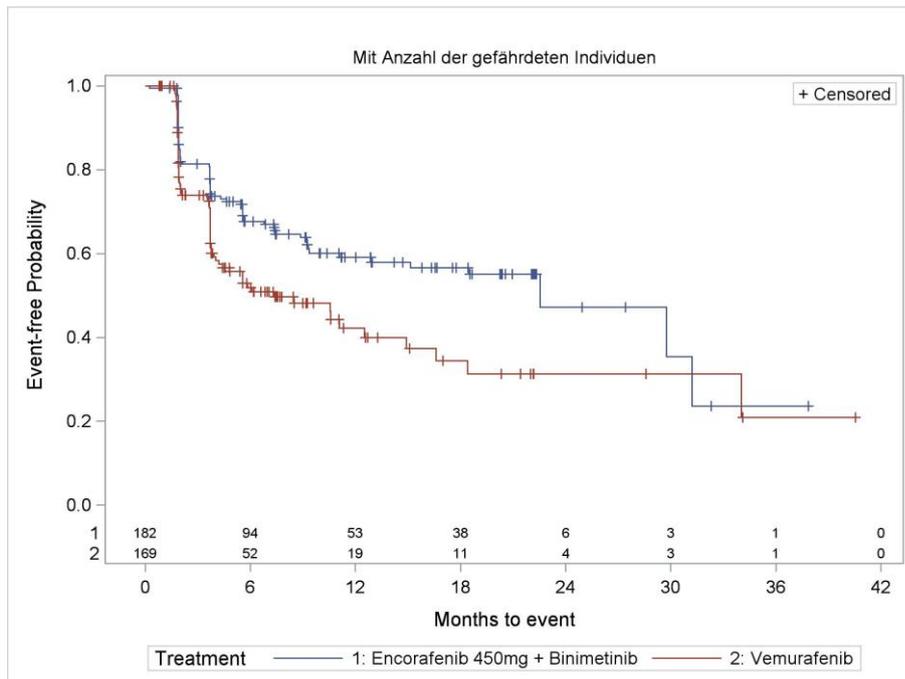


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

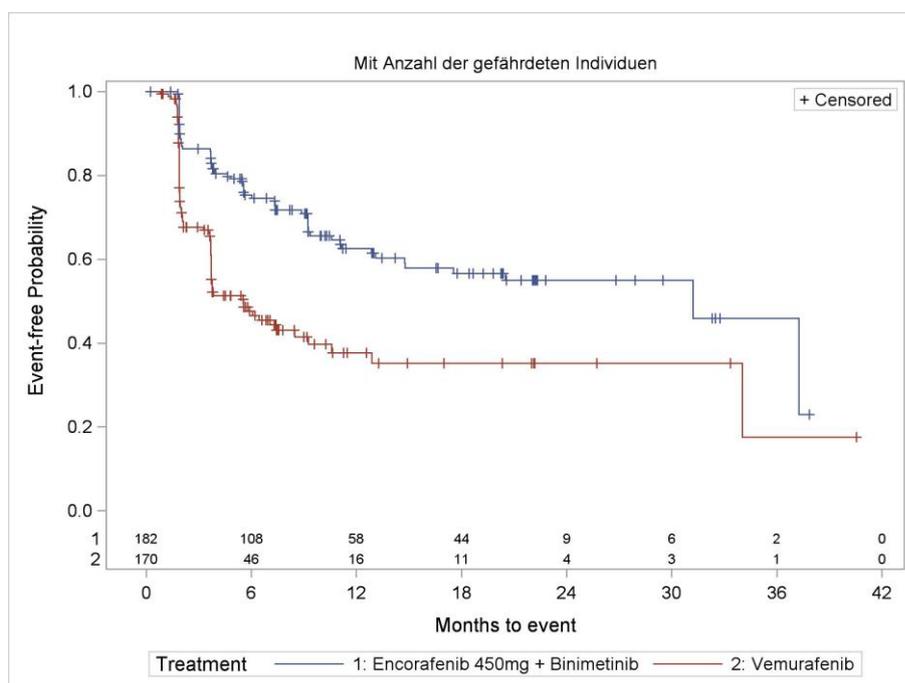


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Appetitverlust – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

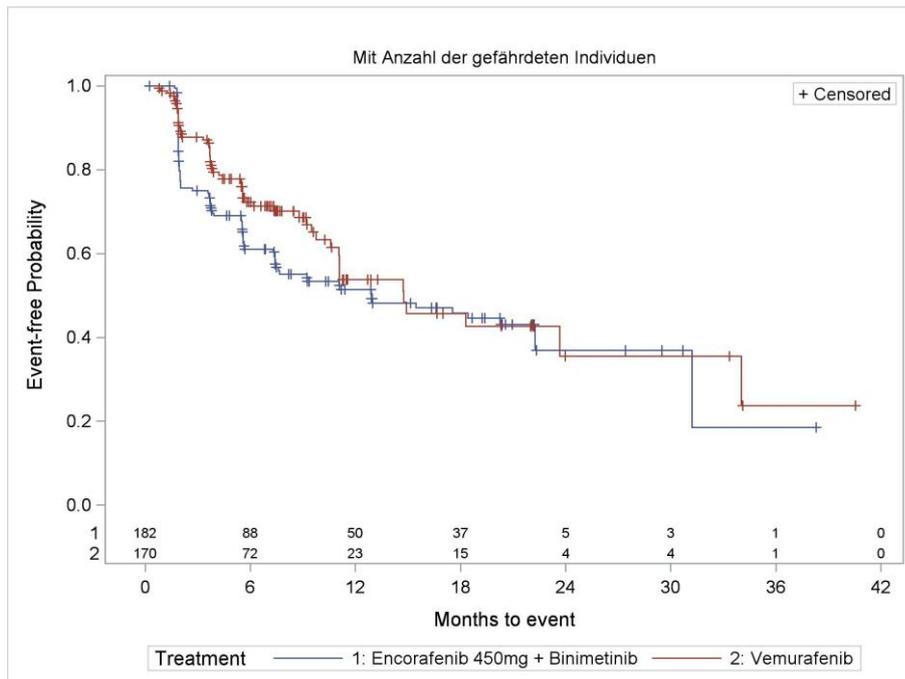


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Obstipation – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

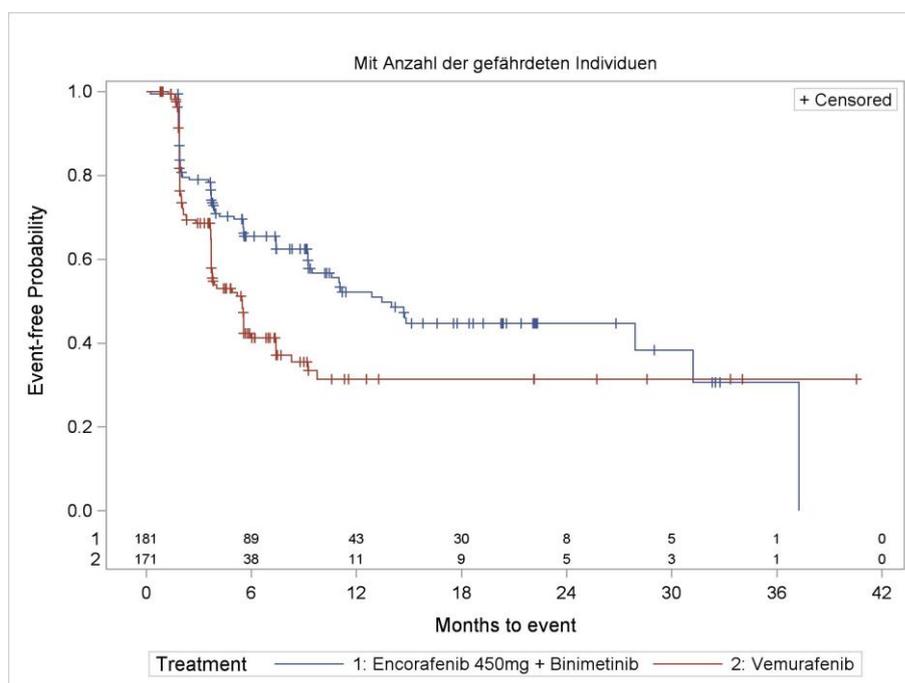


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Diarrhoe – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

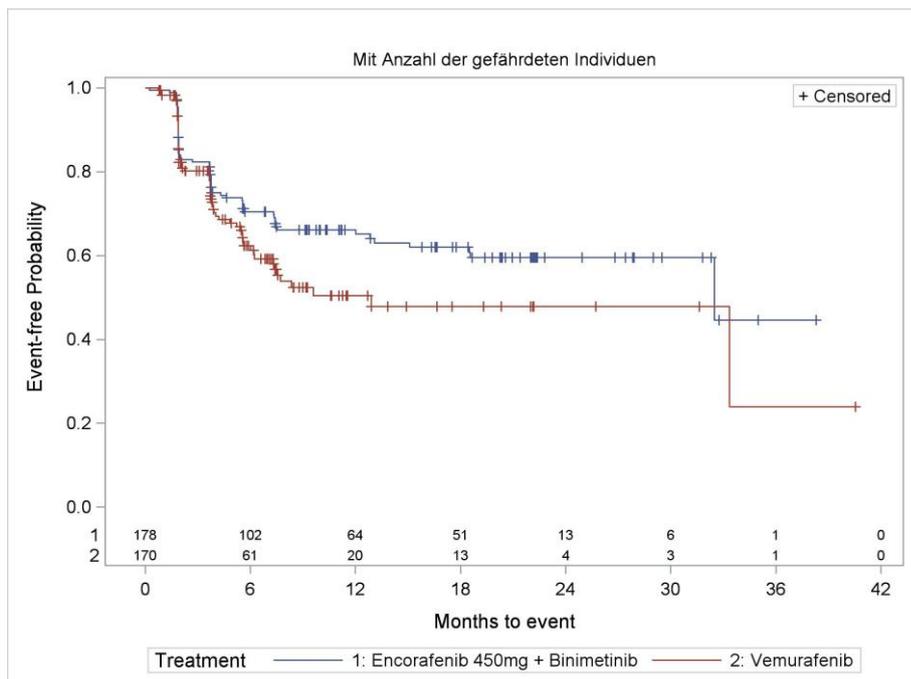


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Finanzielle Schwierigkeiten – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir)
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
147/206 (71,4)	59/206 (28,6)	k.A.	155/204 (76,0)	49/204 (24,0)	k.A.	0,74 [0,59; 0,93]	0,011
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
120/206 (58,3)	86/206 (41,7)	k.A.	111/204 (54,4)	93/204 (45,6)	k.A.	1,08 [0,83; 1,40]	0,561
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
120/206 (58,3)	86/206 (41,7)	k.A.	145/204 (71,1)	59/204 (28,9)	k.A.	0,60 [0,47; 0,77]	< 0,001
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
104/206 (50,5)	102/206 (49,5)	k.A.	81/204 (39,7)	123/204 (60,3)	k.A.	1,14 [0,85; 1,53]	0,359

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
87/206 (42,2)	119/206 (57,8)	k.A.	106/204 (52,0)	98/204 (48,0)	k.A.	0,61 [0,46; 0,82]	< 0,001
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
114/206 (55,3)	92/206 (44,7)	k.A.	113/204 (55,4)	91/204 (44,6)	k.A.	0,88 [0,68; 1,15]	0,357
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
80/206 (38,8)	126/206 (61,2)	k.A.	76/204 (37,3)	128/204 (62,7)	k.A.	0,93 [0,68; 1,28]	0,654
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
148/206 (71,8)	58/206 (28,2)	k.A.	101/204 (49,5)	103/204 (50,5)	k.A.	1,94 [1,51; 2,50]	< 0,001
EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
-	-	-	-	-	-	-	-
Quelle: Nutzenbewertung Cobimetinib Addendum [49] Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; k.A.: keine Angabe							

Für die Ereigniszeitanalysen der coBRIM-Studie für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ liegen in dem Nutzendossier zu Cobimetinib keine Kaplan-Meier-Kurven und keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. Bezüglich der Symptome Fatigue (HR [95 % KI] = 0,74 [0,59; 0,93]), Schmerz (HR [95 % KI] = 0,60 [0,47; 0,77]) und Schlaflosigkeit (HR [95 % KI] = 0,61 [0,46; 0,82]) liegt ein statistisch signifikanter Vorteil der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie gegenüber Vemurafenib-Monotherapie vor. Für das Symptom Diarrhoe liegt ein statistisch signifikanter Nachteil vor (HR [95 % KI] = 1,94 [1,51; 2,50]). Für die Symptome Übelkeit sowie Erbrechen und Atemnot ist ein geringer Nachteil zuungunsten von Vemurafenib/Cobimetinib erkennbar, der nicht statistisch signifikant ist.

Vergleich COLUMBUS und coBRIM

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validierter Fragebogen, der in beiden hier dargestellten Studien vergleichbar erhoben und ausgewertet wurde.

Der Anteil der Patienten mit Ereignis (Verschlechterung um 10 Punkte) ist in den jeweiligen Vemurafenib-Armen der Studien COLUMBUS und coBRIM weitgehend vergleichbar: Fatigue (74,7 % vs. 76,0 %), Übelkeit und Erbrechen (49,4 % vs. 54,4 %), Schmerz (59,9 % vs.

71,1 %), Atemnot (33,3 % vs. 39,7 %), Schlaflosigkeit (46,2 % vs. 52,0 %) Appetitverlust (50,6 % vs. 55,4 %), Obstipation (32,4 % vs. 37,3 %) und Diarrhoe (50,3 % vs. 49,5 %).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib ^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib ^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
EORTC QLQ-C30 Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,60	0,74	0,82
[95 % KI]	[0,47; 0,78]	[0,59; 0,93]	[0,58; 1,15]
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,75	1,08	0,70
[95 % KI]	[0,56; 1,02]	[0,83; 1,40]	[0,47; 1,04]
EORTC QLQ-C30 Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,55	0,60	0,92
[95 % KI]	[0,42; 0,74]	[0,47; 0,77]	[0,63; 1,34]
EORTC QLQ-C30 Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,94	1,14	0,82
[95 % KI]	[0,66; 1,33]	[0,85; 1,53]	[0,52; 1,29]
EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,60	0,61	0,99
[95 % KI]	[0,44; 0,84]	[0,46; 0,82]	[0,64; 1,53]
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,44	0,88	0,51
[95 % KI]	[0,32; 0,62]	[0,68; 1,15]	[0,33; 0,77]
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	1,30	0,93	1,40
[95 % KI]	[0,92; 1,83]	[0,68; 1,28]	[0,87; 2,23]

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
EORTC QLQ-C30 Diarrhoe, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR [95 % KI]	0,59 [0,43; 0,81]	1,94 [1,51; 2,50]	0,30 [0,20; 0,45]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017 b: Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Core 30</i>			

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib über Vemurafenib als Brückenkomparator zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapien für die Symptome Appetitverlust (HR [95 % KI] = 0,51 [0,33; 0,77]) und Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,30 [0,20; 0,45]). Bei den Symptomen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot und Schlaflosigkeit ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib erkennbar, jedoch zeigt sich hier jeweils ein Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination. Lediglich für das Symptom Obstipation zeigt der indirekte Vergleich einen geringen, statistisch nicht signifikanten Nachteil zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 1,40 [0,87; 2,23]).

Somit unterscheidet sich die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene Symptomatik der Patienten unter Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib dahingehend, dass das Risiko für Appetitverlust und Diarrhoe unter Therapie mit Encorafenib/Binimetinib signifikant geringer ist. Alle anderen Skalen zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik EQ-5D VAS – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-68: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brücken- komparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	●	●	-
1	coBRIM ^a	-	-	-

a: Aufgrund der unterschiedlichen Auswertungen des Endpunkts in COLUMBUS und coBRIM wurde dieser Endpunkt nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunktes „Krankheitssymptomatik EQ-5D VAS“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	<p>Der EQ-5D ist ein allgemein anerkanntes standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustands von Patienten und wurde in der COLUMBUS-Studie über die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um mindestens 10 % operationalisiert. Im Folgenden wird nur die VAS (<i>visual analog scale</i>, visuelle Analogskala) des EQ-5D dargestellt, da nur dieser Teil vom G-BA für die frühe Nutzenbewertung anerkannt wird. Diese Skala umfasst die Werte 0 bis 100 und eine Verschlechterung um 7-10 Punkte ist als MID validiert [22]. Als zusätzliche Sensitivitätsanalyse wird die Verschlechterung um 7 Punkte dargestellt.</p> <p>Da dies der allgemein anerkannten Validierung entspricht, wurde <i>post hoc</i> die Verschlechterung um 7 bzw. 10 Punkte berechnet. Die definitive Verschlechterung ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zu dem Ereignis (Tod durch jegliche Ursache oder eine Verschlechterung um mindestens 7 bzw. 10 Punkte), in Bezug zur Baseline, ohne spätere Verbesserung über diesen Wert während der Behandlung. Eine Einzelmessung, die eine Verschlechterung um mindestens 7 oder 10 Punkte darstellt, wird nur als definitive Verschlechterung betrachtet, wenn es die letzte Erhebung für den Patienten ist.</p> <p>Die Zeit zur definitiven Verschlechterung ist definiert als Anzahl der Tage zwischen Randomisierung und dem Tag der Beurteilung, an dem die definitive Verschlechterung erhoben wurde.</p> <p>Um die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu berücksichtigen werden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Auswertung des EQ-5D ist begrenzt auf Patienten, für die ein auswertbarer Baseline-Score und mindestens ein auswertbarer Post-Baseline-Score vorliegen. Es werden nur Daten berücksichtigt, die erhoben wurden, während der Patient noch in Behandlung war. Die abschließende Beurteilung nach Beenden der Behandlung wird</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>nur miteingeschlossen, wenn die Daten innerhalb von 10 Tagen nach Erhalt der letzten Dosis erhoben wurden.</p> <p>Der EQ-5D wurde von den Patienten zum Screening (Baseline), ab dem Zeitpunkt der Randomisierung alle 8 Wochen während der ersten 24 Monate (bis Woche 105) alle 8 Wochen und anschließend alle 12 Wochen bis zur/zum Krankheitsprogression, Widerruf der Zustimmung, Lost-to-Follow-up, Start einer neuen Anti-Tumorthherapie oder Tod ausgefüllt. Der Fragebogen wurde zudem auch zu den Zeitpunkten Behandlungsende und Sicherheits-Follow-up erhoben.</p>
coBRIM	<p>Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten.</p> <p>Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstsorge, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Depression. Anhand einer visuellen Analogskala (EQ-visual analog scale [VAS]) können die Patienten ihren Gesundheitsstatus auf einer 100 Punkte-Skala von 0 (schlechtest möglicher Gesundheitsstatus) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitsstatus) bewerten.</p> <p>Folgende Analyse wird dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsstatus basierend auf VAS <p>Der EQ-5D wird für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufweisen, so dass Scores berechenbar sind.</p> <p>Der Fragebogen war am ersten Tag des ersten Zyklus vor der ersten Einnahme der Studienbehandlung, jeweils an Tag 1 der Zyklen 2, 4, 6, 8 etc., zur letzten Untersuchung am Ende der Behandlung und vier und zwölf Wochen nach Ende der Behandlung von den Patienten auszufüllen.</p> <p>[Im Nutzendossier zu Cobimetinib wurde die Auswertung bis Zyklus 8 dargestellt.]</p>
<p>Quellen: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25] EQ-5D VAS: <i>EuroQol-5 dimensions visual analog scale</i>; MID: <i>minimal important difference</i></p>	

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

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

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COLUMBUS	niedrig	nein	ja	nein ^a	ja	hoch
coBRIM	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ^b

a: Die Auswertung der einzelnen Skalen des Endpunkts war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Diese Analysen werden vielmehr *post-hoc* durchgeführt, um die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an die Auswertung von Fragebögen zu erfüllen.

b: Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte in der Auswertung (> 10 %) schätzt das IQWiG das Verzerrungspotenzial als hoch ein [48].

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ als hoch eingeschätzt.

coBRIM

Für den Endpunkt werden die Daten des Datenschnitts vom 16.01.2015 dargestellt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial wird –der Einschätzung des IQWiG folgend – aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft [48].

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

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

Der Anteil der Patienten, die zur Analyse der visuellen Analogskala des EQ-5D berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 4-71 dargestellt. Um die unterschiedliche Behandlungsdauer in den Behandlungsarmen zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen. Es wird für jede Symptomskala die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte dargestellt. Als zusätzliche Sensi-

tivitätsanalyse wurden die entsprechenden Analysen für eine Veränderung um 7 Punkte wiederholt.

Tabelle 4-71: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Encorafenib 450 mg/Binimetinib		Vemurafenib	
	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten
EQ-5D VAS				
Baseline	192	183 (95,3)	191	179 (93,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	177 (92,2)	191	169 (88,5)
Datenschnitt 2, 07.11.2017				
N: Anzahl der verfügbaren Patienten; EQ-5D VAS: <i>EuroQoL-5 dimensions visual analog scale</i>				

In der Analyse des EQ-5D wurden alle Patienten berücksichtigt, die einen Baseline-Wert und mindestens einen weiteren post-Baseline-Wert zu jeglichem Nachfolgezeitpunkt haben. Dabei lag der Anteil der auswertbaren Patienten bei über 88 %. In Tabelle 4-72 sind die Rücklaufquoten des Fragebogens EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten dargestellt. Diese liegt im Vemurafenib-Arm bis zum 5. Zyklus (= 20 Wochen) und im Encorafenib/Binimetinib-Arm bis zum 7. Zyklus (= 24 Wochen) über 70 %.

Tabelle 4-72: Berücksichtigungsanteil für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ nach Erhebungszeitpunkt aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zyklus	Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib		
	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)
Baseline	192	167	87,0	191	164	85,9
Zyklus 3	186	178	92,7	182	171	89,5
Zyklus 5	174	160	83,3	146	136	71,2
Zyklus 7	161	146	76,0	110	105	55,0
Zyklus 9	139	132	68,8	87	82	42,9
Zyklus 11	121	113	58,9	63	57	29,8
Zyklus 13	104	96	50,0	50	48	25,1
Zyklus 15	94	87	45,3	40	37	19,4
Zyklus 17	83	76	39,6	34	31	16,2
Zyklus 19	66	60	31,3	29	27	14,1
Zyklus 21	46	43	22,4	22	21	11,0
Zyklus 23	31	28	14,6	16	15	7,9
Zyklus 25	22	17	8,9	11	9	4,7

Zyklus	Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib		
	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)
Zyklus 27	10	0	0	7	0	0
Zyklus 30	1	0	0	4	0	0

Datenschnitt 2, 07.11.2017
N: Anzahl der verfügbaren Patienten; EQ-5D: *EuroQol-5 dimensions*; ITT: *intention to treat*

Tabelle 4-73: Ergebnisse für „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (7 bzw. 10 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
88/177 (49,7)	89/177 (50,3)	11,07 [7,49; 19,55]	112/169 (66,3)	57/169 (33,7)	3,75 [3,61; 4,11]	0,47 [0,353; 0,634]	<0,0001 <0,0001
EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)							
91/177 (51,4)	86/177 (48,6)	11,07 [7,46; 14,75]	113/169 (66,9)	56/169 (33,1)	3,71 [3,09; 4,11]	0,49 [0,365; 0,651]	<0,0001 <0,0001

Datenschnitt 2, 07.11.2017
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; EQ-5D VAS: *EuroQoL-5 dimensions visual analog scale*

Die Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der visuellen Analogskala des EQ-5D zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zwischen den Behandlungen zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 0,47 [0,353; 0,634], $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis wird auch durch die Sensitivitätsanalyse bestätigt (Verschlechterung um 7 Punkte, HR [95 % KI] = 0,49 [0,365; 0,651], $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 10 Punkte ist mit 11,07 Monaten im Encorafenib/Binimetinib-Arm mehr als doppelt so lang wie im Vemurafenib-Arm mit 3,75 Monaten.

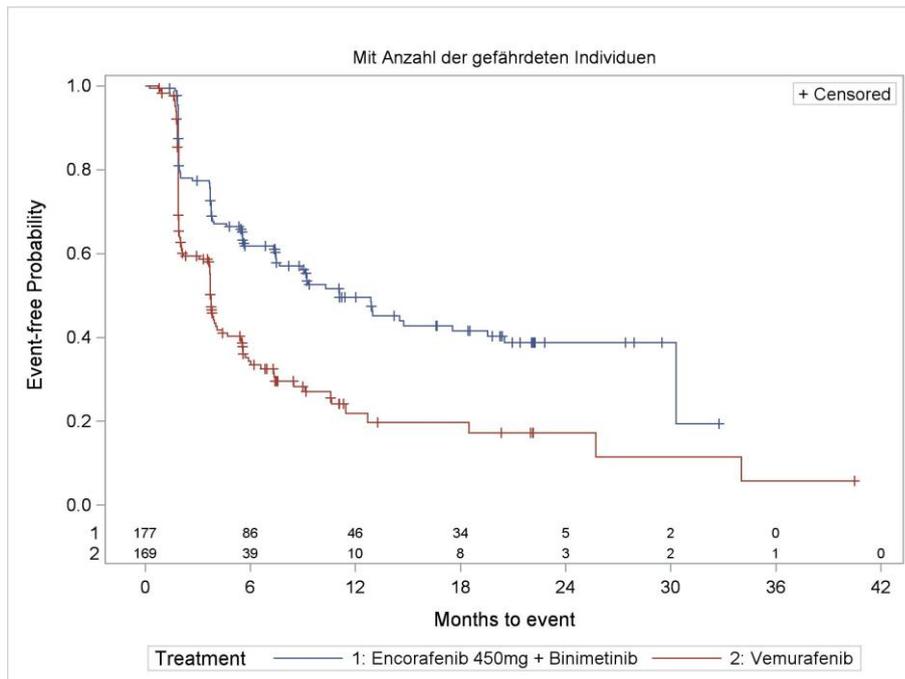


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

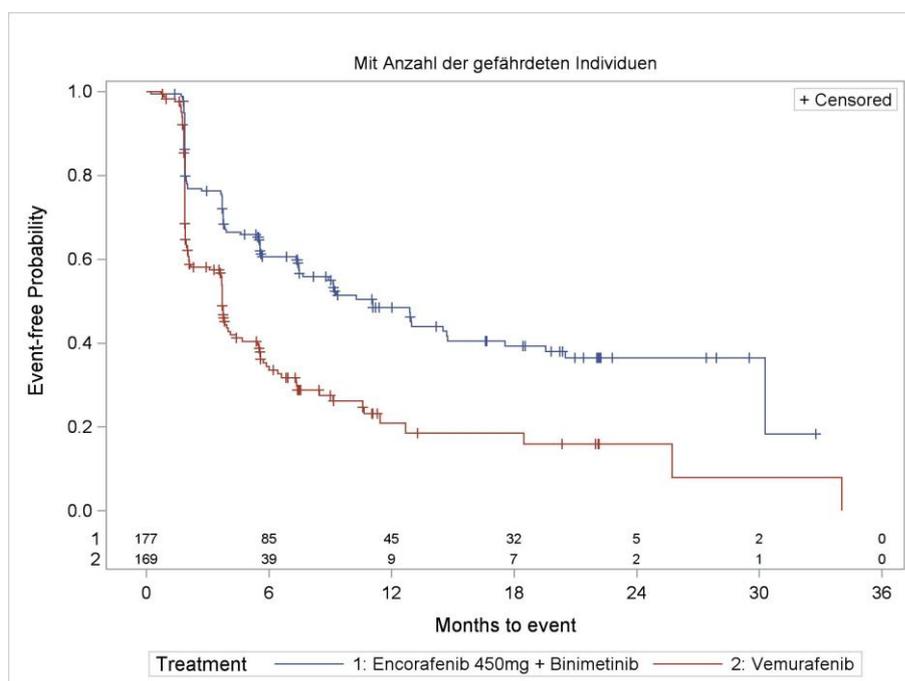


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (7 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

In der coBRIM-Studie wurden für die Analyse des Endpunkts „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ die Daten von Zyklus 1 bis 8 ausgewertet. Dabei wurde im Nutzendossier zu Cobimetinib die Veränderung des Mittelwerts von Baseline zu Zyklus 8, Tag 1 dargestellt, die keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigt [25].

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Die Auswertung des Endpunkts „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS)“ ist in coBRIM und COLUMBUS nicht vergleichbar, da bei coBRIM die Veränderung des Mittelwerts von Baseline zu Zyklus 8 dargestellt und bei COLUMBUS eine Ereigniszeitanalyse durchgeführt wurde. Aus diesem Grund kann dieser Endpunkt nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern.

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-74: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brückenkomparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	●	●	-
1	coBRIM	-	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

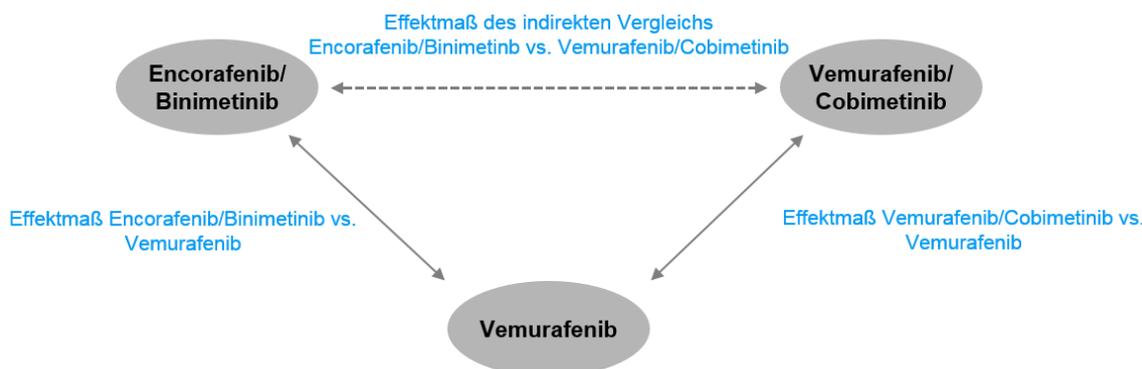


Abbildung 4-35: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	Die Operationalisierung entspricht Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5 in diesem Dokument (EORTC QLQ-C30 im Rahmen der Morbidität).
coBRIM	Die Operationalisierung entspricht Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5 in diesem Dokument (EORTC QLQ-C30 im Rahmen der Morbidität).
Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25] EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30	

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 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COLUMBUS	niedrig	nein	ja	nein ^a	ja	hoch
coBRIM	niedrig	ja	ja	ja	ja	hoch ^b

a: Die Auswertung der einzelnen Skalen des Endpunkts war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Diese Analyse wurde vielmehr *post-hoc* durchgeführt, um die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an die Auswertung von Fragebögen zu erfüllen
b: Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte in der Auswertung (> 10 %) schätzt das IQWiG das Verzerrungspotenzial als hoch ein [48].

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Eine Verblindung der Patienten und Prüferärzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren nicht stattgefunden. Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt handelt und den Patienten ihre Medikation bekannt war, kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ als hoch eingeschätzt.

coBRIM

Für den Endpunkt werden die Daten des Datenschnitts vom 16.01.2015 dargestellt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial wird – der Einschätzung des IQWiG folgend – aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten für diesen Endpunkt als hoch eingestuft [48].

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

Der Anteil der Patienten, die zur Analyse der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitszustands des EORTC QLQ-C30 berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 4-77 dargestellt. Um die unterschiedliche Behandlungsdauer in den Behandlungsrmen zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen. Es wird für jede Symptomskala die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung (Verschlechterung um mindestens 10 Punkte) dargestellt.

Tabelle 4-77: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Encorafenib 450mg + Binimetinib		Vemurafenib	
	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit				
Baseline	192	186 (96,9)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	170 (89,0)
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit				
Baseline	192	186 (96,9)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	182 (94,8)	191	171 (89,5)
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit				
Baseline	192	185 (96,4)	191	178 (93,2)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	181 (94,3)	191	171 (89,5)
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit				
Baseline	192	185 (96,4)	191	178 (93,2)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	181 (94,3)	191	171 (89,5)
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit				
Baseline	192	183 (95,3)	191	178 (93,2)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	179 (93,2)	191	171 (89,5)
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand				
Baseline	192	185 (96,4)	191	178 (93,2)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	181 (94,3)	191	170 (89,0)
Datenschnitt 2, 07.11.2017				
N: Anzahl der verfügbaren Patienten; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>				

In der Analyse des EORTC QLQ-C30 wurden alle Patienten berücksichtigt, die einen Baseline-Wert und mindestens einen weiteren post-Baseline-Wert zu jeglichem Nachfolgezeitpunkt haben. Der Anteil der auswertbaren Patienten liegt bei über 88 %. In Tabelle 4-64 sind die Rücklaufquoten des Fragebogens EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten dargestellt. Diese liegt im Vemurafenib-Arm bis zum 5. Zyklus (= 16 Wochen) und im Encorafenib/Binimetinib-Arm bis zum 7. Zyklus (= 24 Wochen) über 70 %.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
94/182 (51,6)	88/182 (48,4)	12,85 [7,43; 20,24]	95/170 (55,9)	75/170 (44,1)	4,11 [3,71; 7,39]	0,60 [0,446; 0,802]	0,0005 0,0006
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
108/182 (59,3)	74/182 (40,7)	7,46 [5,59; 11,07]	109/171 (63,7)	62/171 (36,3)	3,71 [2,10; 4,21]	0,57 [0,432; 0,751]	<0,0001 <0,0001
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
64/181 (35,4)	117/181 (64,6)	32,49 [32,49; NA]	76/171 (44,4)	95/171 (55,6)	7,39 [5,55; 13,27]	0,55 [0,388; 0,770]	0,0005 0,0005
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
99/181 (54,7)	82/181 (45,3)	7,43 [5,59; 11,14]	81/171 (47,4)	90/171 (52,6)	7,33 [3,75; 11,27]	0,94 [0,698; 1,269]	0,6924 0,6914
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
94/179 (52,5)	85/179 (47,5)	11,24 [7,52; 17,54]	106/171 (62,0)	65/171 (38,0)	3,75 [3,65; 5,55]	0,58 [0,438; 0,778]	0,0002 0,0002
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
98/181 (54,1)	83/181 (45,9)	9,20 [7,39; 14,69]	99/170 (58,2)	71/170 (41,8)	3,98 [3,68; 5,95]	0,57 [0,425; 0,759]	0,0001 0,0001
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(Ir): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Core 30</i> ; NA: nicht berechenbar							

Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands um 10 Punkte zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 0,57 [0,425; 0,759], p = 0,0001). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands um 10 Punkte war mit 9,20 Monaten im Encorafenib/Binimetinib-Arm mehr als doppelt so lang wie im Vemurafenib-Arm mit 3,98 Monaten.

Für die körperliche Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,446; 0,802], $p = 0,0006$), Rollenfunktion (HR [95 % KI] = 0,57 [0,432; 0,751], $p < 0,0001$), emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,55 [0,388; 0,770], $p = 0,0005$) und soziale Funktion (HR [95 % KI] = 0,58 [0,438; 0,778], $p = 0,0002$) ist ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie zu beobachten. Die Zeit bis zur Verschlechterung der kognitiven Funktionsfähigkeit ist in beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar (HR [95 % KI] = 0,94 [0,698; 1,269], $p = 0,6914$).

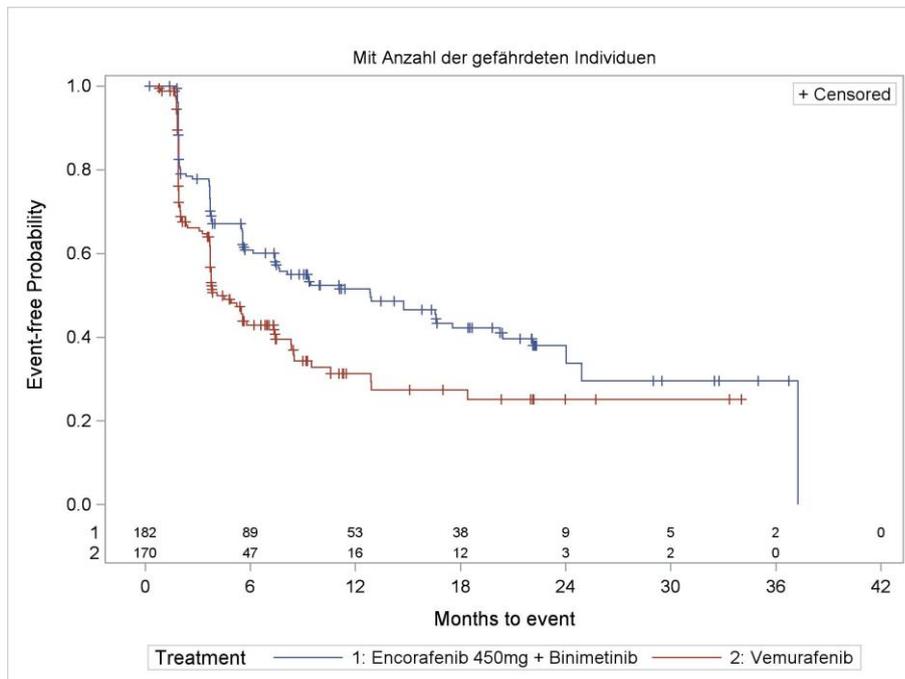


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Körperliche Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

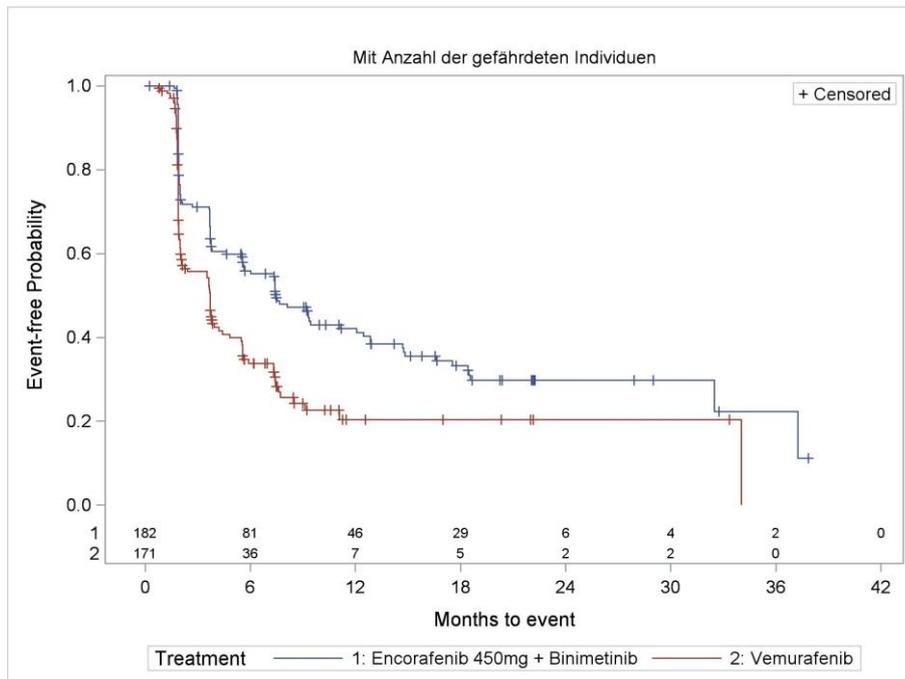


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Rollenfunktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

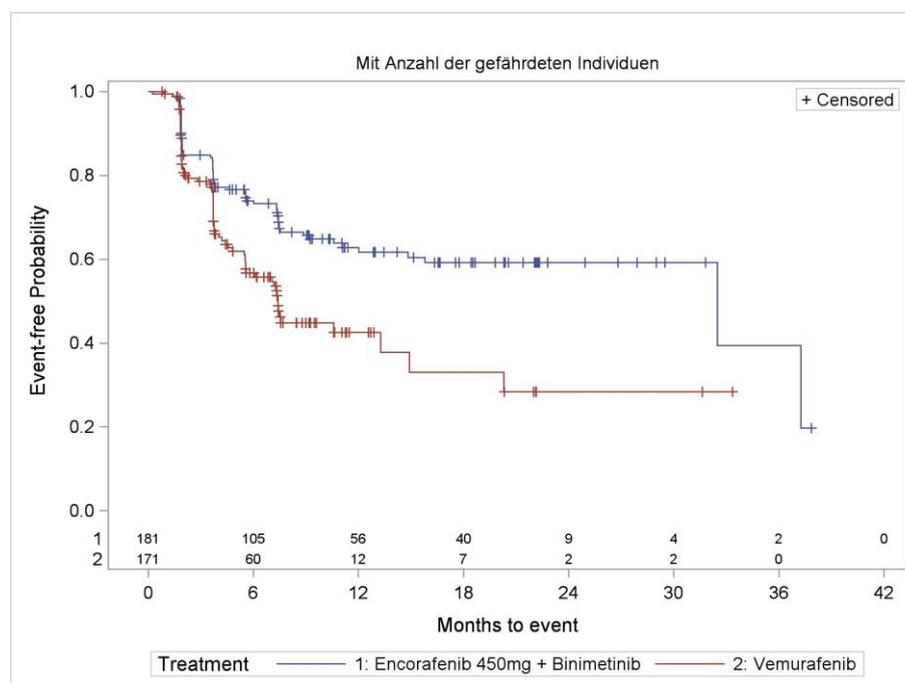


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Emotionale Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

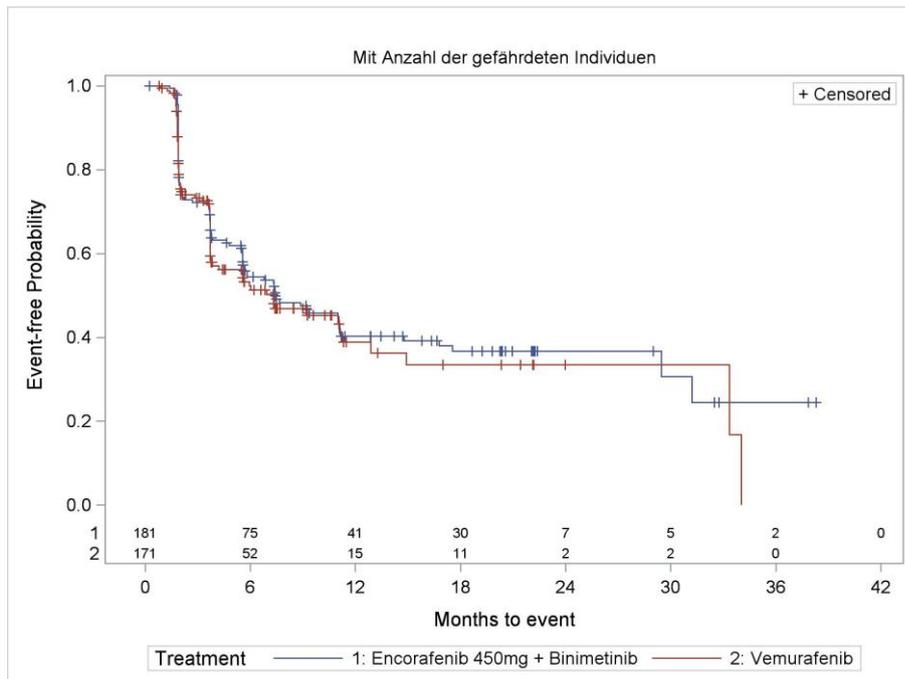


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Kognitive Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

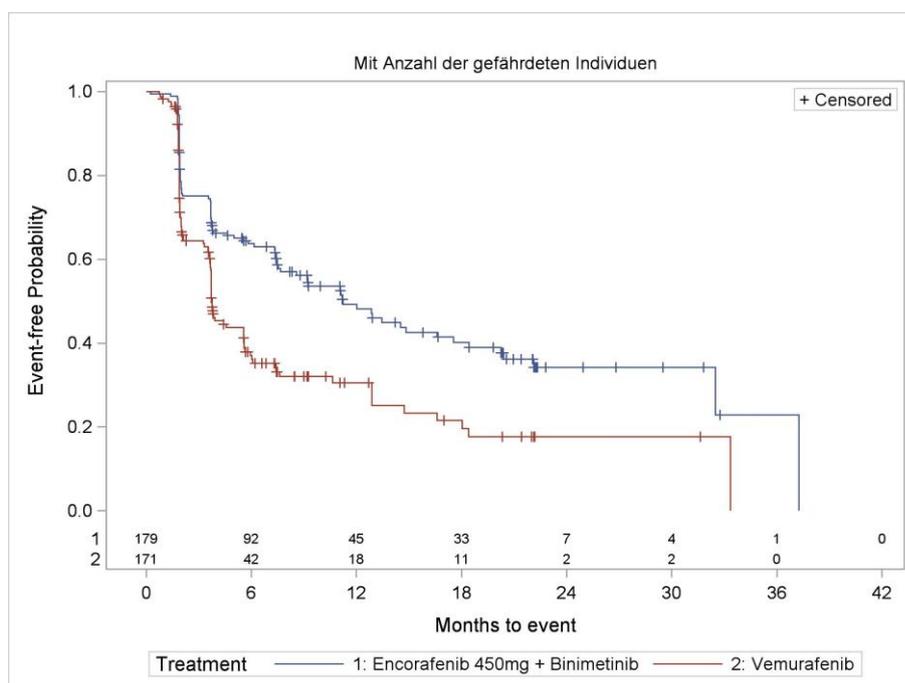


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Soziale Funktionsfähigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

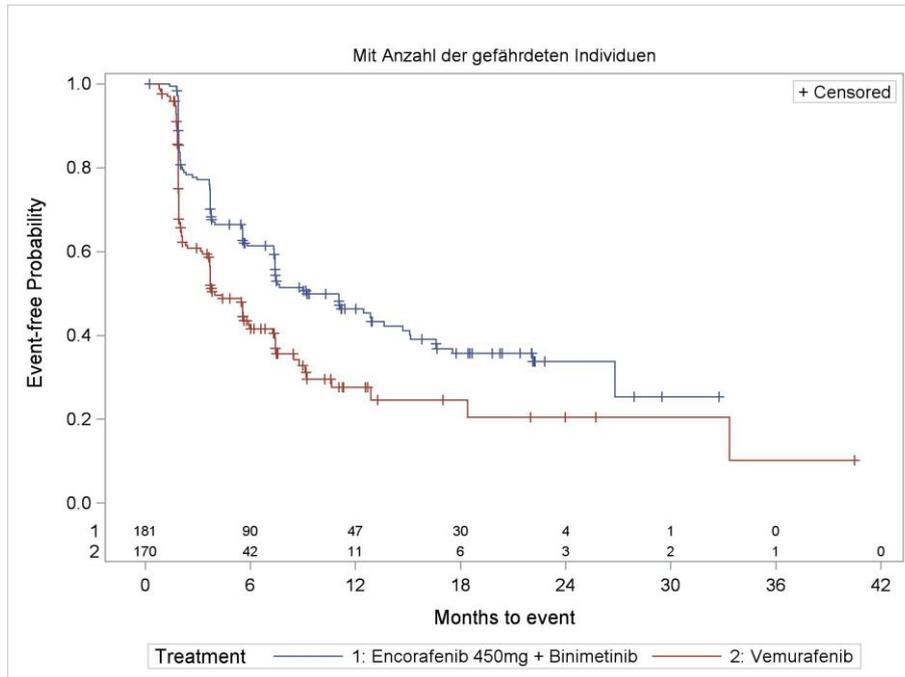


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „EORTC QLQ-C30, Globaler Gesundheitszustand – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
108/206 (52,4)	98/206 (47,6)	k.A.	119/204 (58,3)	85/204 (41,7)	k.A.	0,70 [0,54; 0,91]	0,009
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
146/206 (70,9)	60/206 (29,1)	k.A.	138/204 (67,6)	66/204 (32,4)	k.A.	0,94 [0,75; 1,19]	0,627
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
102/206 (49,5)	104/206 (50,5)	k.A.	96/204 (47,1)	108/204 (52,9)	k.A.	0,91 [0,69; 1,21]	0,518
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
117/206 (56,8)	89/206 (43,2)	k.A.	119/204 (58,3)	85/204 (41,7)	k.A.	0,84 [0,65; 1,08]	0,174

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
131/206 (63,6)	75/206 (36,4)	k.A.	132/204 (64,7)	72/204 (35,3)	k.A.	0,81 [0,63; 1,03]	0,084
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)							
125/206 (60,7)	81/206 (39,3)	k.A.	133/204 (65,2)	71/204 (34,8)	k.A.	0,78 [0,61; 1,00]	0,047
Quelle: Nutzenbewertung Cobimetinib [49] Datenschnitt 3, 16.01.2015 KI: Konfidenzintervall; p(Ir): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i> ; k.A.: keine Angaben							

Für die Ereigniszeitanalysen der coBRIM-Studie für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ liegen in dem Nutzendossier zu Cobimetinib keine Kaplan-Meier-Kurven und keine Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis vor. Für den globalen Gesundheitszustand liegt in coBRIM ein Trend zugunsten von Vemurafenib/Cobimetinib vor (HR [95 % KI] = 0,78 [0,61; 1,00]). Bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombinationstherapie vor (HR [95 % KI] = 0,70 [0,54; 0,91]). Für die anderen Funktionsskalen ist kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen der coBRIM-Studie erkennbar.

Vergleich von COLUMBUS und coBRIM

Der Anteil der Patienten, die eine Verschlechterung um 10 Punkte auf der jeweiligen Subskala zeigen, ist in den jeweiligen Vemurafenib-Armen der Studien COLUMBUS und coBRIM weitgehend vergleichbar: Globaler Gesundheitszustand (58,2 % vs. 65,2 %), körperliche Funktionsfähigkeit (55,9 % vs. 58,3 %), Rollenfunktionsfähigkeit (63,7 % vs. 67,6 %), emotionale Funktionsfähigkeit (44,4 % vs. 47,1 %), kognitive Funktionsfähigkeit (47,4 % vs. 58,3 %) und soziale Funktionsfähigkeit (62,0 % vs. 64,7 %).

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib ^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib ^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,60	0,70	0,85
[95 % KI]	[0,45; 0,80]	[0,54; 0,91]	[0,58; 1,27]
EORTC QLQ-C30 Rollenfunktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,57	0,94	0,61
[95 % KI]	[0,43; 0,75]	[0,75; 1,19]	[0,42; 0,87]
EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,55	0,91	0,60
[95 % KI]	[0,39; 0,77]	[0,69; 1,21]	[0,39; 0,94]
EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,94	0,84	1,12
[95 % KI]	[0,70; 1,27]	[0,65; 1,08]	[0,76; 1,66]
EORTC QLQ-C30 Soziale Funktionsfähigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,58	0,81	0,72
[95 % KI]	[0,44; 0,78]	[0,63; 1,03]	[0,49; 1,05]
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)			
HR	0,57	0,78	0,73
[95 % KI]	[0,43; 0,76]	[0,61; 1,00]	[0,50; 1,07]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017			
b: Datenschnitt 3, 16.01.2015			
KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>			

Im Bereich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib über Vemurafenib als Brückenkompator einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapien für die Funktionsskalen Rollenfunktionsfähigkeit (HR [95 % KI] = 0,61 [0,42; 0,87]) und emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,39; 0,94]). Bezüglich der Funktionsskalen körperliche Funktionsfähigkeit und soziale Funktionsfähigkeit ist tendenziell ein Vorteil für Encorafenib/Binimetinib erkennbar, der jedoch nicht statistisch signifikant ist. Lediglich für die kognitive Funktionsfähigkeit zeigt der indirekte Vergleich einen nicht signifikanten Trend zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 1,12 [0,76; 1,66]). Die HR für den globalen Zustand zeigt mit 0,73 [95 % KI: 0,50; 1,07] einen nicht-signifikanten Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-81: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brückenkomparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	●	●	-
1	coBRIM ^a	-	-	-

a: Der FACT-M Fragebogen wurde in der coBRIM-Studie nicht erhoben; somit steht dieser Endpunkt nicht für einen indirekten Vergleich zur Verfügung.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ in der COLUMBUS-Studie

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	<p>Der FACT-M Fragebogen ist zusammengesetzt aus dem generischen Fragebogen FACT-G, der die Domänen körperliches, funktionales, soziales/familiäres und emotionales Wohlbefinden umfasst und einer melanomspezifischen Subskala. Die melanomspezifische Subskala setzt sich zusammen aus 16 Items, die Bereiche wie Symptomatik, physische und soziale Aktivitäten umfassen. Der Endpunkt „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist definiert als Differenz in der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % in der FACT-M Subskala in den verschiedenen Behandlungsarmen. Diese ist definiert als Zeit von Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Ereignisses, an dem ein Wert erhoben wurde, der eine Verschlechterung um mindestens 10 % relativ zu Baseline ohne spätere Verbesserung (während Behandlung oder bis zum Tod) über diese Grenze darstellt.</p> <p>In diesem Nutzendossier wurde entsprechend der validierten MCID post hoc die Verschlechterung des FACT-M (alle Skalen) um mindestens 4 Punkte ausgewertet.</p> <p>Der FACT-M wurde von den Patienten zum Screening (Baseline), ab dem Zeitpunkt der Randomisierung alle 8 Wochen während der ersten 24 Monate (bis Woche 105) und anschließend alle 12 Wochen bis zur/m Krankheitsprogression, Widerruf der Zustimmung, Lost-to-Follow-up, Start einer neuen Antitumorthherapie oder Tod ausgefüllt. Der Fragebogen wurde zudem auch zu den Zeitpunkten Behandlungsende und Sicherheits-Follow-up erhoben.</p>
coBRIM	<i>Dieser Endpunkt wurde nicht erhoben.</i>
FACT-G: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i> ; FACT-M: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma</i>	

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 4-83: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ in der COLUMBUS-Studie

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COLUMBUS	niedrig	nein	ja	nein ^a	ja	hoch
coBRIM	-	-	-	-	-	-
a: Die Auswertung der einzelnen Skalen des Endpunkts war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Diese Analyse n wurden vielmehr <i>post-hoc</i> durchgeführt, um die Anforderungen der frühen Nutzenbewertung an die Auswertung von Fragebögen zu erfüllen.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als hoch eingeschätzt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ als hoch eingeschätzt.

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

Der Anteil der Patienten, die zur Analyse des FACT-M berücksichtigt wurden, ist in Tabelle 4-84 dargestellt. Um die unterschiedliche Behandlungsdauer in den Behandlungsarmen zu berücksichtigen, erfolgte die Auswertung der Ergebnisse auf Basis von Ereigniszeitanalysen. Es wird für jede Symptomskala die Zeit bis zum Auftreten einer klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 4 Punkte dargestellt.

Tabelle 4-84: Berücksichtigungsanteile für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zeitpunkt	Encorafenib 450 mg/Binimetinib		Vemurafenib	
	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten
FACT-M Indexscore				
Baseline	192	182 (94,8)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	176 (91,7)	191	170 (89,0)
FACT-M Körperliches Wohlbefinden				
Baseline	192	183 (95,3)	191	178 (93,2)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	178 (92,7)	191	172 (90,1)
FACT-M Funktionales Wohlbefinden				
Baseline	192	182 (94,8)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	176 (91,7)	191	170 (89,0)
FACT-M Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden				
Baseline	192	183 (95,3)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	178 (92,7)	191	169 (88,5)
FACT-M Emotionales Wohlbefinden				
Baseline	192	182 (94,8)	191	177 (92,7)
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	175 (91,1)	191	170 (89,0)
FACT-M Melanom-Subskala				
Baseline	192	182 (94,8)	191	177 (92,7)

Zeitpunkt	Encorafenib 450 mg/Binimetinib		Vemurafenib	
	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten	N	Anzahl (%) der auswertbaren Patienten
Baseline + mind. ein Folgezeitpunkt	192	176 (91,7)	191	171 (89,5)
Datenschnitt 2, 07.11.2017				
N: Anzahl der verfügbaren Patienten; FACT-M: <i>Function Assessment of Cancer Therapy - Melanoma</i>				

In der Analyse des FACT-M wurden alle Patienten berücksichtigt, die einen Baseline-Wert und mindestens einen weiteren post-Baseline-Wert zu jeglichem Nachfolgezeitpunkt haben. Der Anteil der auswertbaren Patienten liegt bei über 88 %. In Tabelle 4-85 sind die Rücklaufquoten des Fragebogens FACT-M nach Erhebungszeitpunkten dargestellt. Diese liegt im Vemurafenib-Arm bis zum 3. Zyklus (= 8 Wochen) und im Encorafenib/Binimetinib-Arm bis zum 7. Zyklus (= 24 Wochen) über 70 %.

Tabelle 4-85: Berücksichtigungsanteil des FACT-M nach Erhebungszeitpunkt

Zyklus	Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib		
	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)	N	Anzahl der auswertbaren Patienten	ITT Rücklaufquote (%)
Baseline	192	165	85,9	191	160	83,8
Zyklus 3	186	168	87,5	182	160	83,8
Zyklus 5	174	153	79,7	146	128	67,0
Zyklus 7	161	143	74,5	110	101	52,9
Zyklus 9	139	122	63,5	87	80	41,9
Zyklus 11	121	109	56,8	63	56	29,3
Zyklus 13	104	94	49,0	50	48	25,1
Zyklus 15	94	83	43,2	40	36	18,8
Zyklus 17	83	76	39,6	34	30	15,7
Zyklus 19	66	56	29,2	29	25	13,1
Zyklus 21	46	39	20,3	22	20	10,5
Zyklus 23	31	26	13,5	16	15	7,9
Zyklus 25	22	18	9,4	11	10	5,2
Zyklus 27	10	0	0	7	0	0
Zyklus 30	1	0	0	4	0	0
Datenschnitt 2, 07.11.2017						
N: Anzahl der verfügbaren Patienten; FACT-M: <i>Function Assessment of Cancer Therapy - Melanoma</i>						

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
FACT-M Indexscore, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)							
108/176 (61,4)	68/176 (38,6)	5,55 [3,75; 9,17]	121/170 (71,2)	49/170 (28,8)	2,10 [1,91; 3,71]	0,56 [0,425; 0,724]	<0,0001 <0,0001
FACT-M Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)							
84/178 (47,2)	94/178 (52,8)	13,34 [9,23; 37,26]	100/172 (58,1)	72/172 (41,9)	3,75 [3,65; 5,55]	0,53 [0,396; 0,719]	<0,0001 <0,0001
FACT-M Funktionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)							
89/176 (50,6)	87/176 (49,4)	13,14 [9,23; 20,24]	86/170 (50,6)	84/170 (49,4)	5,59 [4,11; 8,48]	0,70 [0,520; 0,955]	0,0232 0,0239
FACT-M Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)							
76/178 (42,7)	102/178 (57,3)	18,66 [9,76; NA]	61/169 (36,1)	108/169 (63,9)	11,14 [9,23; NA]	0,93 [0,660; 1,304]	0,6678 0,6664
FACT-M Emotionales Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)							
47/175 (26,9)	128/175 (73,1)	32,49 [25,86; NA]	52/170 (30,6)	118/170 (69,4)	34,04 [9,13; NA]	0,65 [0,434; 0,967]	0,0322 0,0335
FACT-M Melanom-Subskala, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)							
85/176 (48,3)	91/176 (51,7)	13,60 [7,43; 24,02]	99/171 (57,9)	72/171 (42,1)	3,75 [3,52; 5,59]	0,52 [0,384; 0,702]	<0,0001 <0,0001
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; FACT-M: <i>Function Assessment of Cancer Therapy – Melanoma</i> ; NA: nicht berechenbar							

Die Analyse des FACT-M zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Zeit bis zur Verschlechterung um 4 Punkte im Indexscore des FACT-M zugunsten von Encorafenib/Binimetinib (HR [95 % KI] = 0,56 [0,425; 0,724], $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung um mindestens 4 Punkte ist im Kombinationsarm mit 5,55 Monaten doppelt so lang wie im Vemurafenib-Arm mit 2,1 Monaten.

Auch die einzelnen Subskalen des FACT-M zeigen mehrheitlich einen Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib. Die Analysen zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil für die Zeit bis zur Verschlechterung des körperlichen Wohlbefindens (HR [95 % KI] = 0,53 [0,396; 0,719], $p < 0,0001$), des funktionalen Wohlbefindens (HR [95 % KI] = 0,70 [0,520; 0,955], $p = 0,0239$) und des emotionalen Wohlbefindens (HR [95 % KI] = 0,65 [0,434; 0,967], $p = 0,0335$). Bei der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des sozialen bzw. familiären Wohlbefindens ist mit 18,66 Monaten vs. 11,14 Monaten ein numerischer Vorteil für

Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib zu sehen, der allerdings keine statistische Signifikanz erreicht ($p = 0,6664$).

Die Auswertung der melanomspezifischen Subskala des FACT-M zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil des Behandlungsarms gegenüber dem Kontrollarm (HR [95 % KI] = 0,52 [0,384; 0,702], $p < 0,0001$).

Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Lebensqualität zugunsten von Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib.

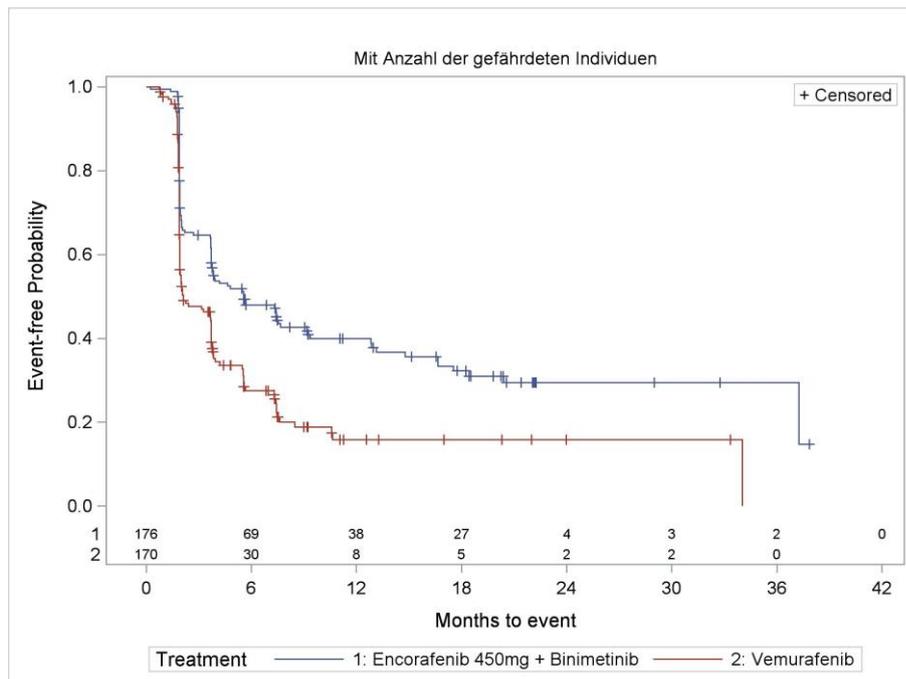


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Indexscore – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

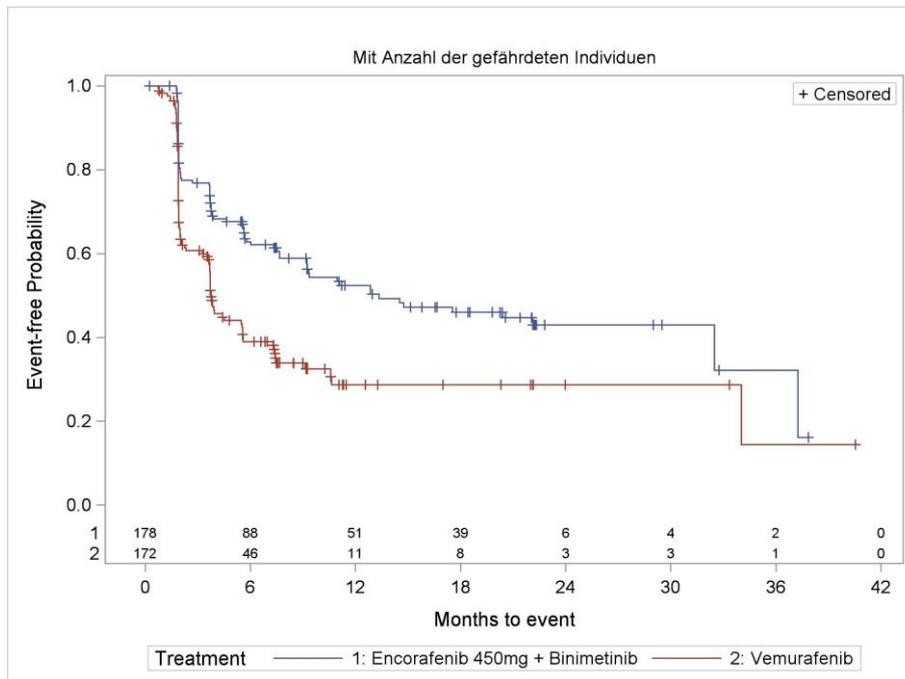


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

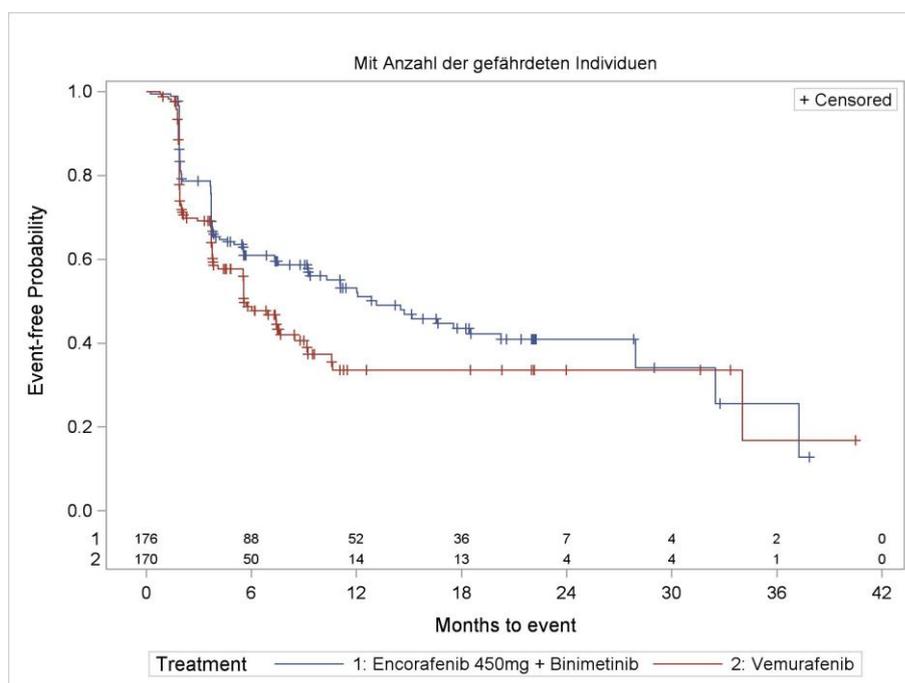


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Funktionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

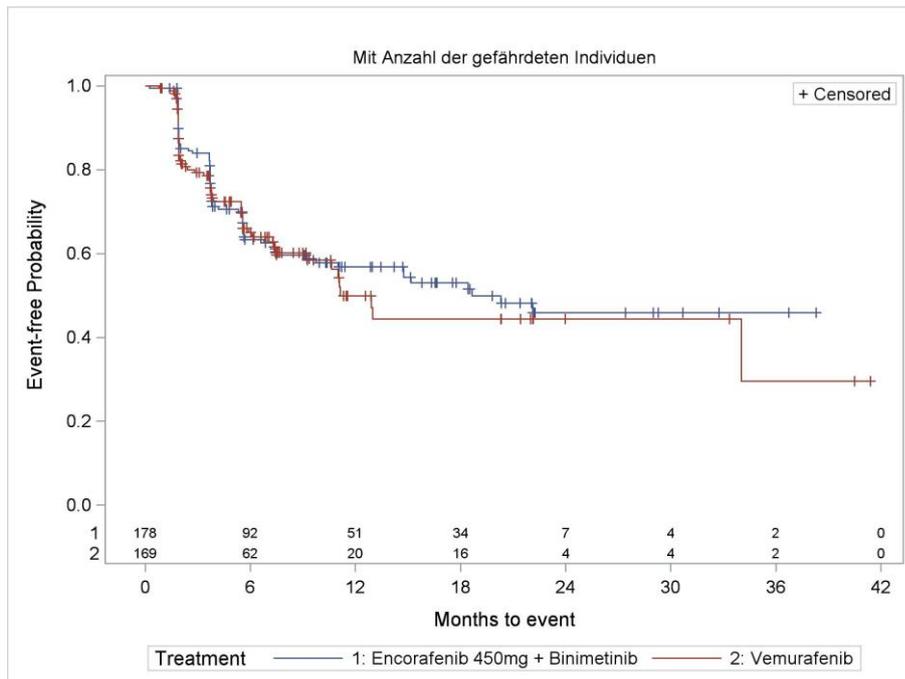


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

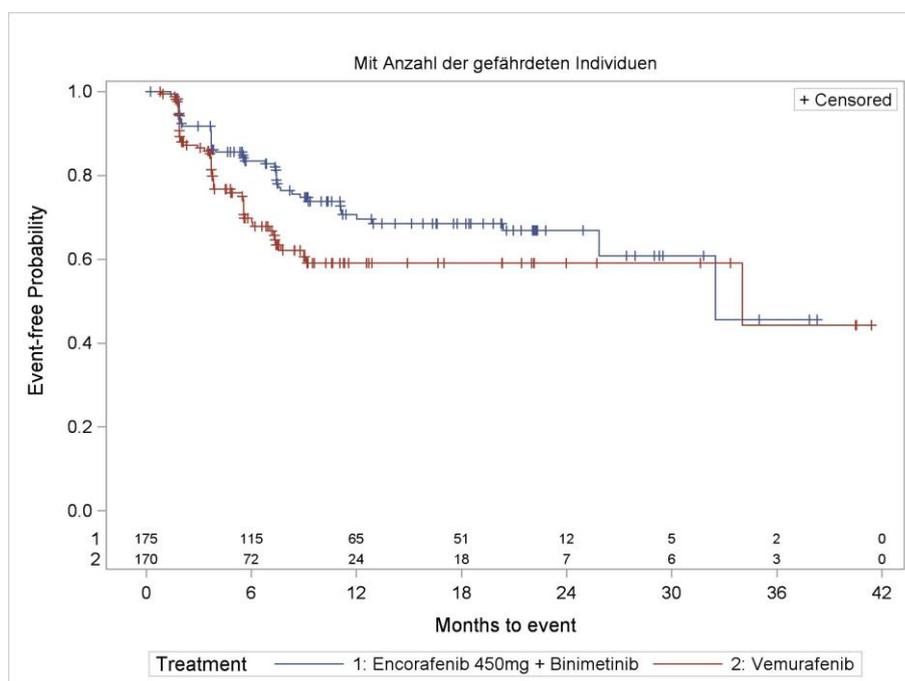


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Emotionales Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

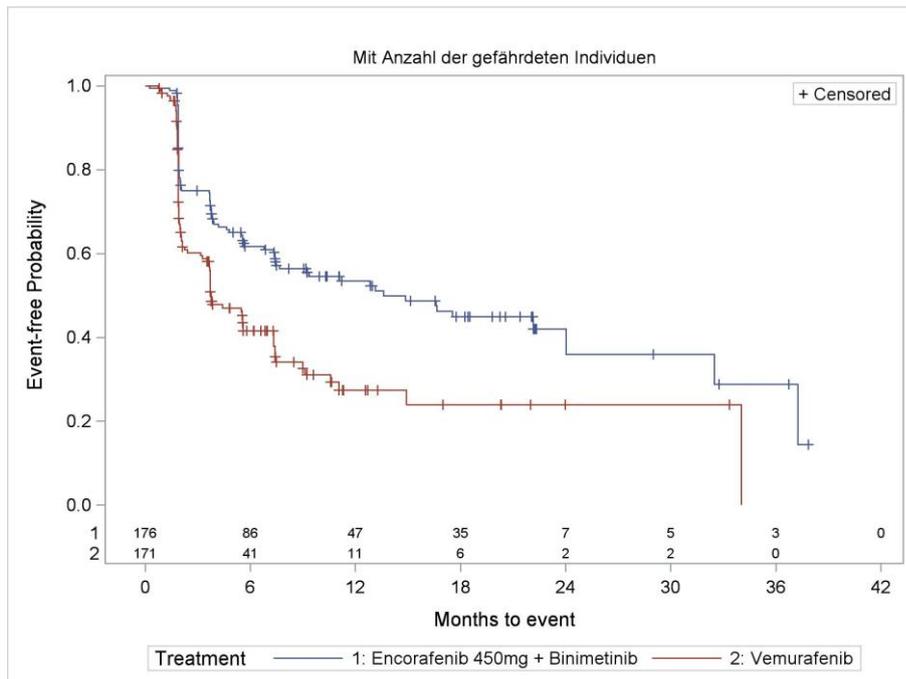


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „FACT-M, Melanom-Subskala – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.
- *Konsistenzprüfung:* Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.

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

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)“ ist nicht möglich, da dieser Endpunkt in der coBRIM-Studie nicht erhoben wurde.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern.

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.9 Sicherheit – indirekte Vergleiche aus RCT

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention Encorafenib/ Binimetinib	Brückenkomparator Vemurafenib	zVT Vemurafenib/ Cobimetinib
1	COLUMBUS	●	●	-
1	coBRIM	-	●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

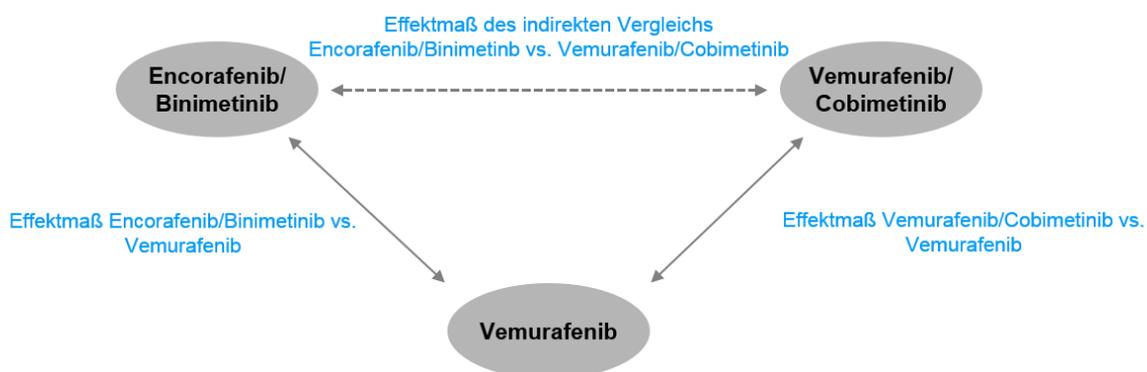


Abbildung 4-48: Netzwerkstruktur des adjustierten indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib ggü. Vemurafenib/Cobimetinib über den Brückenkomparator Vemurafenib

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

Tabelle 4-88: Operationalisierung des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Operationalisierung
COLUMBUS	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß CTCAE Version 4.03 eingestuft und auf Basis des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 kodiert. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Parameter wurden zur "Safety" zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE) • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grade 3 und 4 • Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse nach SOC • Häufigste unerwünschte Ereignisse (bei ≥ 10 % der Patienten in einem der Behandlungsarme) nach PT. <p>UEs (inkl. Labor-Abweichung und Abweichungen im Rahmen sonstiger apparativer Untersuchungen die als UE qualifizierten) wurden kontinuierlich im Rahmen der Studie erhoben (ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation; SUE mussten, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie vermutet wurde, auch zu späteren Zeitpunkten berichtet werden)</p>
coBRIM	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 16.1) kodiert. Die Daten zu den unerwünschten Ereignissen wurden nach Häufigkeit und nach NCI-CTCAE-Grad, Version 4.0, dargestellt. Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehr als einmal auftrat, wurden bei der Berechnung der Häufigkeiten nur einmal mit dem höchsten NCI-CTCAE-Grad gezählt.</p> <p>Die folgenden Informationen zur Safety werden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche unerwünschten Ereignisse • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 inkl. der separaten Darstellung der CTCAE-Grad 3, 4 und 5 • Unerwünschte Ereignisse, die zu einem Therapieabbruch führten • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll, weitere unerwünschte Ereignisse von Interesse und häufigste unerwünschte Ereignisse (bei ≥ 20 % der Patienten in einem der Behandlungsarme), sortiert nach Systemorganklassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Fatigue (Erschöpfung) ○ Pyrexie (Fieber) ○ Diarrhoe (Durchfall) ○ Nausea (Übelkeit) ○ Vomiting (Erbrechen) ○ Verminderter Appetit ○ Pneumonitis ○ Infektionen

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Anämie ○ Hämorrhagien (Blutungen) ○ Thrombozytopenie ○ Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥ 3 ○ Erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum ○ Erhöhte ALT ○ Erhöhte AST ○ Retinalvenenverschluss ○ Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie ○ Photosensitivität vom CTCAE-Grad ≥ 3
<p>Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]</p> <p>ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; NCI: <i>National Cancer Institute</i>; PT: <i>preferred term</i> (bevorzugter Begriff) SOC: <i>System Organ Class</i> (Systemorganklasse); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

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

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

Tabelle 4-89: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse“ in den Studien COLUMBUS und coBRIM

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
COLUMBUS	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig ^a
coBRIM	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig ^a
<p>a: Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Behandlungsarmen wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Wenn es dadurch zur Verzerrung der Ergebnisse kommen sollte, wirkt sich dies nachteilig auf den jeweiligen Kombinationsarm aus, sodass dieser Aspekt vernachlässigt werden kann.</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

COLUMBUS

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand der Sicherheitspopulation und es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Es wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von speziellen Interesse im Studienprotokoll präspezifiziert, jedoch wurden während der Studie weitere UE betrachtet. Dies stellt eine gängige Vorgehensweise bei klinischen Studien dar. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Eine Verblindung der Patienten und Prüfer hat aufgrund charakteristischer Nebenwirkungen von BRAF/MEK-Inhibitoren nicht stattgefunden. Obwohl unerwünschte Ereignisse überwiegend patientenberichtet sind, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt, da es sich in der Regel um objektivierbare Ereignisse handelt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ als niedrig eingeschätzt.

coBRIM

Für den Endpunkt werden die Daten des Datenschnitts vom 16.01.2015 dargestellt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

Da es sich bei unerwünschten Ereignissen um patientenberichtete Ereignisse handelt, die in der Regel nicht im Vorfeld präspezifiziert werden, werden zunächst die Ergebnisse der Einzelstudien COLUMBUS und coBRIM separat dargestellt. Anschließend werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs dargestellt, der nur für die UE berechnet werden konnte, die in beiden Studien gleichermaßen berichtet und analysiert worden sind.

Eine Abweichung in der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse zwischen den Studien ist die Kodierung nach verschiedenen MedDRA-Versionen. Während in COLUMBUS Version 19.0 herangezogen wurde, wurde in coBRIM Version 16.0 verwendet. Dies sollte auf der Auswertung der unerwünschten Ereignisse nur geringen Einfluss haben, da sich die generelle Struktur auf SOC- und PT-Ebene in der Regel in beiden Versionen wiederfindet. Ein einziger gravierender Unterschied ist die Ergänzung des SOC „Product Issues“ seit Version 19.0, doch diese ist für die vorliegenden Auswertungen zu vernachlässigen.

4.3.2.1.3.1.9.1 Einzelstudien: Gesamtraten der UE

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

Die Evaluation der unerwünschten Ereignisse (UE) in der COLUMBUS-Studie erfolgt anhand der Sicherheitspopulation (Patienten, die mindestens eine Studienmedikation erhalten haben), Dabei wurden alle UE, die unter der Therapie mit der Studienmedikation bzw. bis 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis auftraten, dargestellt. Aufgrund der unterschiedlichen

Behandlungsdauern in den beiden Studienarmen werden zur Auswertung der UE Ereigniszeitanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum UE (Monate)							
189/192 (98,4)	3/192 (1,6)	0,07 [0,07; 0,20]	186/186 (100,0)	0/186 (0,0)	0,20 [0,13; 0,23]	0,73 [0,593; 0,910]	0,0045 0,0047
Zeit bis zum SUE (Monate)							
74/192 (38,5)	118/192 (61,5)	37,09 [18,40; NA]	75/186 (40,3)	111/186 (59,7)	14,13 [9,33; 32,53]	0,65 [0,468; 0,910]	0,0114 0,0119
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (Monate)							
29/192 (15,1)	163/192 (84,9)	NA [NA; NA]	32/186 (17,2)	154/186 (82,8)	NA [NA; NA]	0,62 [0,369; 1,032]	0,0632 0,0655
Zeit bis zum schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Monate)							
123/192 (64,1)	69/192 (35,9)	8,38 [6,08; 11,79]	122/186 (65,6)	64/186 (34,4)	3,75 [2,37; 6,47]	0,63 [0,482; 0,814]	0,0004 0,0005
Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 4 (Monate)							
25/192 (13,0)	167/192 (87,0)	NA [NA; NA]	15/186 (8,1)	171/186 (91,9)	NA [NA; NA]	1,08 [0,556; 2,090]	0,8244 0,8245
Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 5 (Monate)							
0/192 (0,0)	192/192 (100,0)	NA [NA; NA]	0/186 (0,0)	186/186 (100,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA NA
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NA: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>							

Für nahezu alle Patienten der COLUMBUS-Studie wurde ein UE dokumentiert (Encorafenib/Binimetinib-Arm 98,4 %, Vemurafenib-Arm 100 %). Der Anteil an Patienten mit SUE (Encorafenib/Binimetinib-Arm 38,5 %, Vemurafenib-Arm 40,3 %), mit UE, die zum Therapieabbruch führten (Encorafenib/Binimetinib-Arm 15,1 %, Vemurafenib-Arm 17,2 %), und mit schweren UE (CTCAE ≥ 3) (Encorafenib/Binimetinib-Arm 64,1 %, Vemurafenib-Arm 65,6 %) ist in beiden Studienarmen vergleichbar. Um die unterschiedlichen Behandlungsdauern zu berücksichtigen, wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Für die Zeit bis zum UE (HR [95 % KI] = 0,73 [0,593; 0,910], p = 0,0047), die Zeit bis zum SUE (HR [95 % KI] = 0,65 [0,468; 0,910], p = 0,0119) und die Zeit bis zum schweren UE (CTCAE ≥ 3) (HR [95 % KI] = 0,63 [0,482; 0,814], p = 0,0005) wurde ein signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib festgestellt.

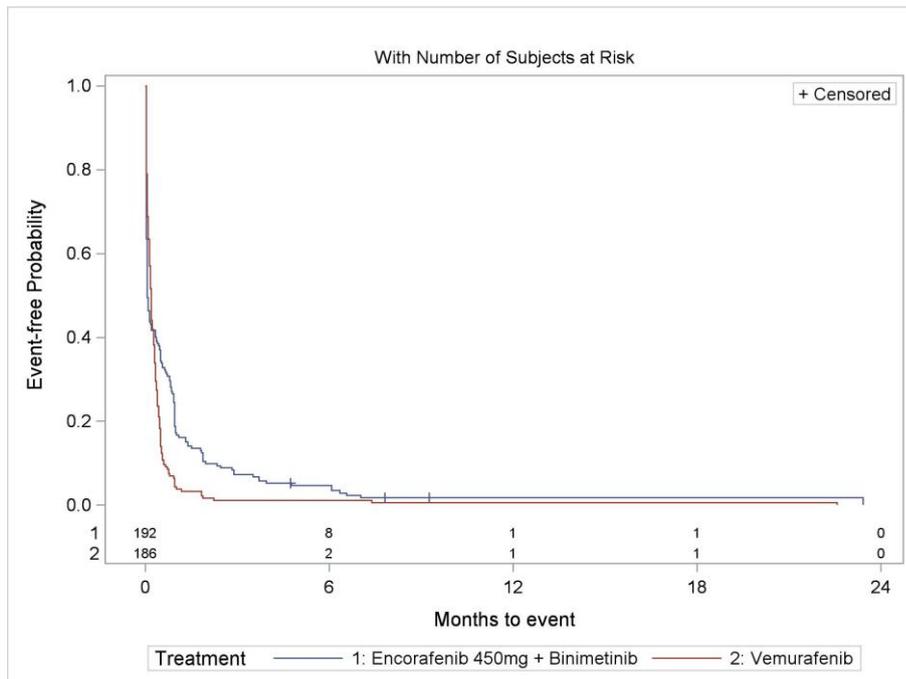


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

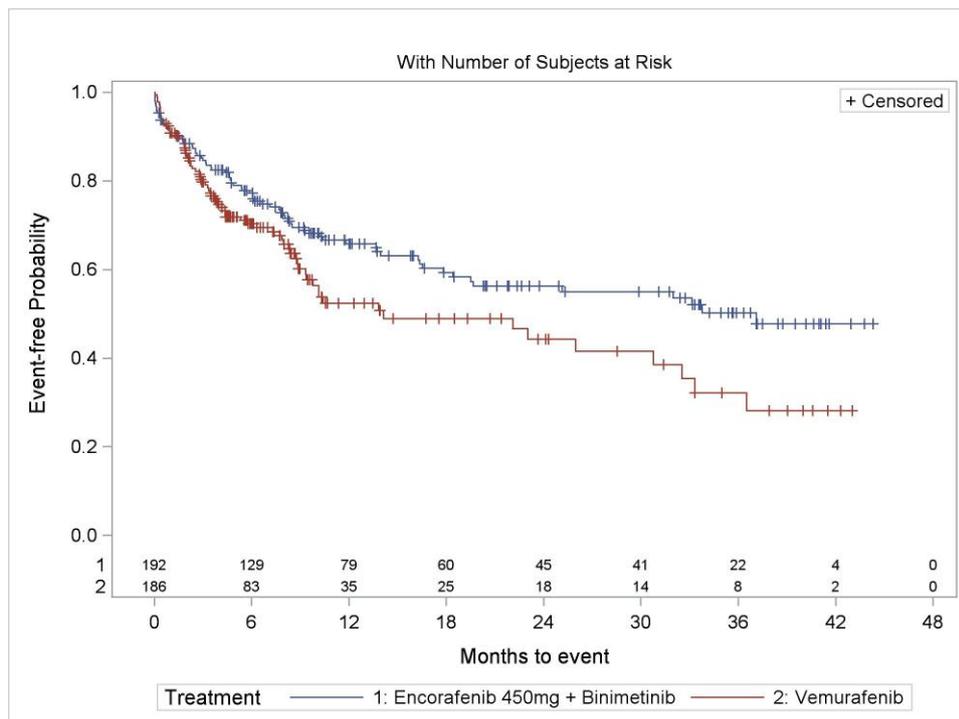


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum schwerwiegenden UE (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

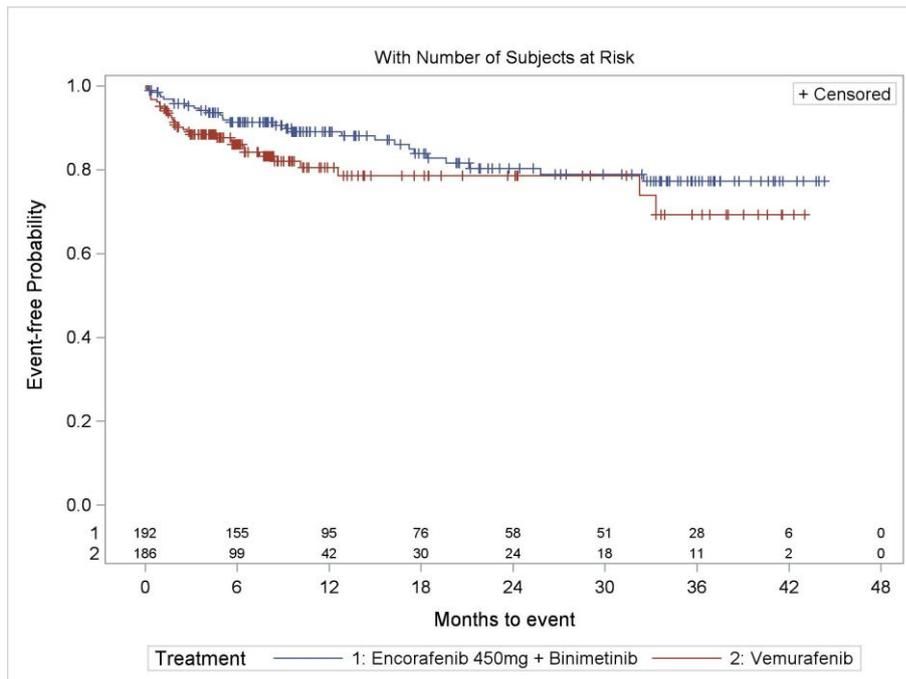


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

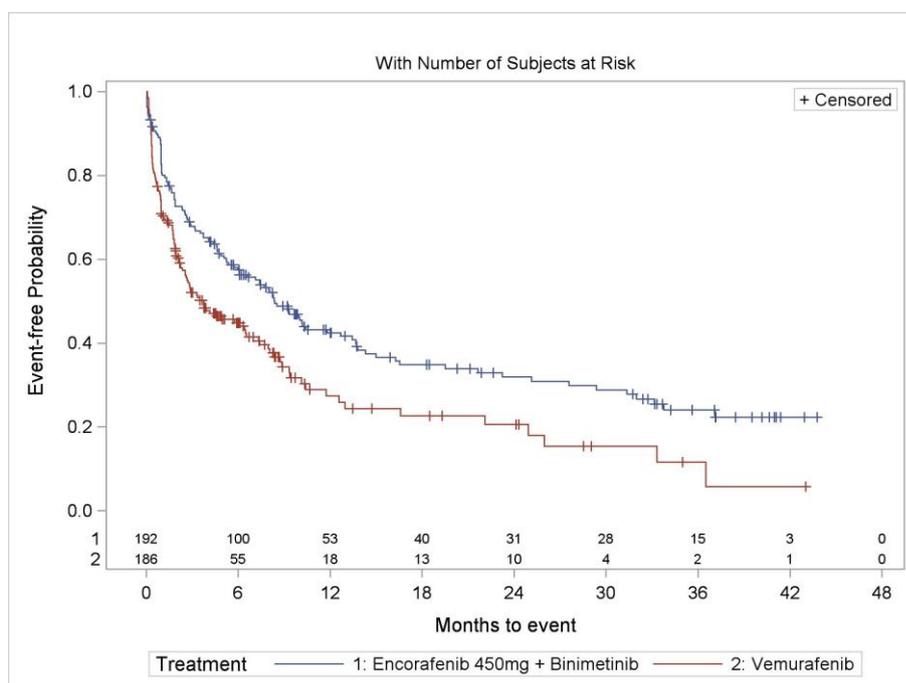


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

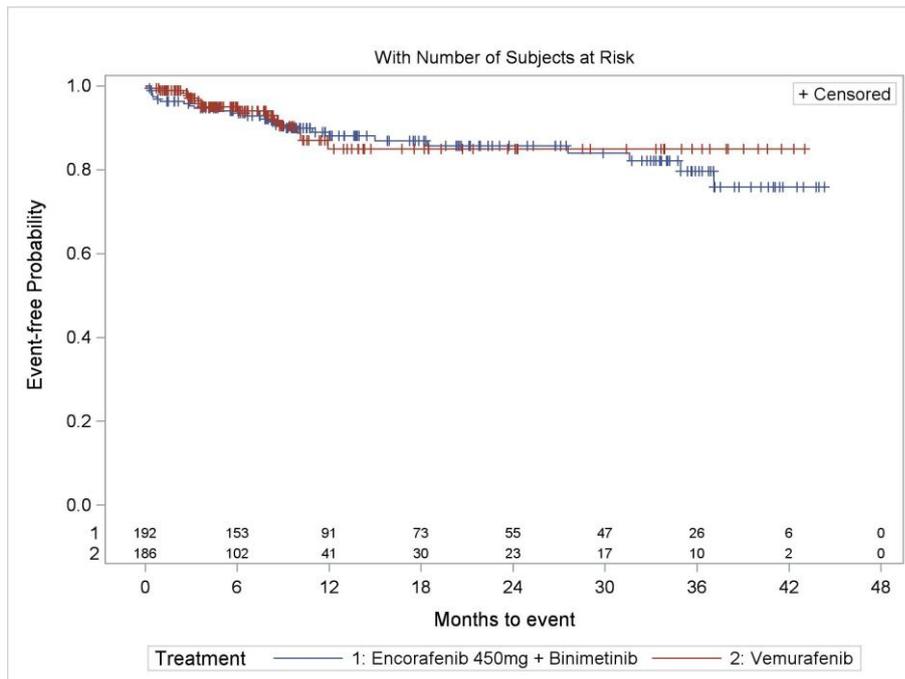


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 4 (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

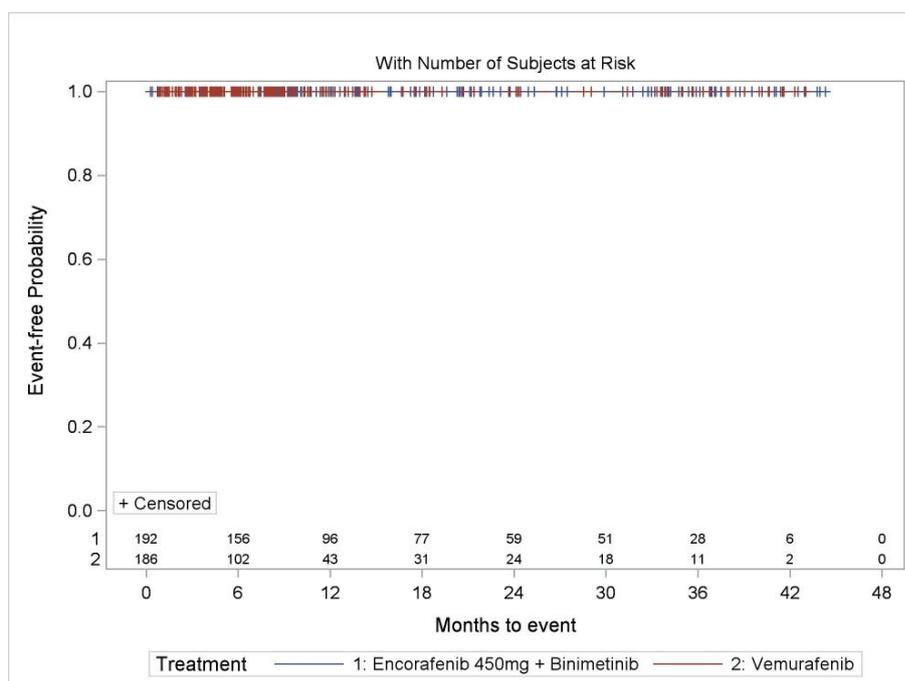


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 5 (Monate)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE (Monate)“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir)
Zeit bis zum UE (Monate)							
244/247 (98,8)	3/247 (1,2)	k.A.	240/246 (97,6)	6/246 (2,4)	k.A.	1,11 [0,93; 1,33]	0,2121
Zeit bis zum SUE (Monate)							
85/247 (34,4)	162/247 (65,6)	k.A.	64/246 (26,0)	182/246 (74,0)	k.A.	1,27 [0,91; 1,75]	0,1542
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (Monate)							
37/247 (15,0)	210/247 (85,0)	k.A.	20/246 (8,1)	226/246 (91,9)	k.A.	1,71 [0,99; 2,94]	0,0521
Zeit bis zum schweren UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 (Monate)							
176/247 (71,3)	71/247 (28,7)	k.A.	146/246 (59,3)	100/246 (40,7)	k.A.	1,30 [1,04; 1,61]	0,0191
Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 4 (Monate)							
37/247 (15,0)	210/247 (85,0)	k.A.	22/246 (8,9)	224/246 (91,1)	k.A.	1,63 [0,96; 2,77]	0,0676
Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad 5 (Monate)							
5/247 (2,0)	242/247 (98)	k.A.	3/246 (1,2)	243/246 (98,8)	k.A.	1,44 [0,34; 6,06]	0,6167
Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25] Datenschnitt 2, 19.09.2014 KI: Konfidenzintervall; p(Ir): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NA: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>							

Für die coBRIM-Studie liegen in dem Nutzendossier zu Cobimetinib keine Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt vor. Die Gesamtraten der UE zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Vemurafenib/Cobimetinib-Arm und dem Vemurafenib-Arm. Die Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Vemurafenib/Cobimetinib (HR [95 % KI] = 1,30 [1,04; 1,61], p=0,0191).

Vergleich von COLUMBUS und coBRIM

Der Vergleich des Brückenkomparators Vemurafenib zeigt, dass auch hier der Anteil der Patienten in den untersuchten Endpunkten vergleichbar ist.

Der Vergleich des Brückenkomparators Vemurafenib zeigt zumeist sehr vergleichbare Ereignisraten zwischen den beiden betrachteten Studien: Gesamtrate der UE (100,0 %

[COLUMBUS] vs. 97,6 % [coBRIM]), Gesamtrate schwerer UE (CTCAE \geq Grad 3) (65,5 % [COLUMBUS] vs. 59,3 % [coBRIM]), Gesamtrate der UE CTCAE-Grad 4 (8,1 % [COLUMBUS] vs. 8,9 % [coBRIM]). Bezüglich Rate an SUE (40,3 % [COLUMBUS] vs. 26,0 % [coBRIM]) und der Rate an UE, die zum Therapieabbruch führten (17,2 % [COLUMBUS] vs. 8,1 % [coBRIM]) gibt es geringe Unterschiede zwischen den Studien.

4.3.2.1.3.1.9.2 Einzelstudien: UE nach SOC

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

In der folgenden Tabelle 4-92 sind die Ergebnisse der Ereigniszeitanalysen für alle *system organ classes* (SOC) dargestellt.

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
42/192 (21,9)	150/192 (78,1)	NA [NA; NA]	33/186 (17,7)	153/186 (82,3)	NA [26,74; NA]	0,94 [0,592; 1,499]	0,8029 0,8022
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Leber- und Gallenerkrankungen							
7/192 (3,6)	185/192 (96,4)	NA [NA; NA]	9/186 (4,8)	177/186 (95,2)	NA [NA; NA]	0,57 [0,207; 1,546]	0,2609 0,2667
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
34/192 (17,7)	158/192 (82,3)	NA [NA; NA]	31/186 (16,7)	155/186 (83,3)	NA [NA; NA]	0,69 [0,417; 1,133]	0,1396 0,1416
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Herzerkrankungen							
29/192 (15,1)	163/192 (84,9)	NA [NA; NA]	31/186 (16,7)	155/186 (83,3)	NA [36,50; NA]	0,67 [0,400; 1,132]	0,1332 0,1355
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
141/192 (73,4)	51/192 (26,6)	1,64 [0,79; 2,60]	129/186 (69,4)	57/186 (30,6)	2,17 [1,48; 3,35]	1,02 [0,800; 1,300]	0,8726 0,8726
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen des Immunsystems							
7/192 (3,6)	185/192 (96,4)	NA [NA; NA]	10/186 (5,4)	176/186 (94,6)	NA [NA; NA]	0,43 [0,157; 1,158]	0,0863 0,0946
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Psychiatrische Erkrankungen							
47/192 (24,5)	145/192 (75,5)	NA [NA; NA]	32/186 (17,2)	154/186 (82,8)	NA [NA; NA]	1,08 [0,683; 1,702]	0,7455 0,7469
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Augenerkrankungen							
113/192 (58,9)	79/192 (41,1)	8,15 [2,79; 12,91]	69/186 (37,1)	117/186 (62,9)	20,93 [10,84; NA]	1,75 [1,289; 2,369]	0,0003 0,0003

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

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
125/192 (65,1)	67/192 (34,9)	3,68 [2,53; 7,46]	130/186 (69,9)	56/186 (30,1)	1,87 [1,18; 2,83]	0,68 [0,527; 0,876]	0,0027 0,0029
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
103/192 (53,6)	89/192 (46,4)	10,05 [7,82; 12,81]	95/186 (51,1)	91/186 (48,9)	7,20 [4,30; 9,69]	0,69 [0,514; 0,919]	0,0111 0,0115
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Untersuchungen							
110/192 (57,3)	82/192 (42,7)	8,38 [4,67; 14,19]	81/186 (43,5)	105/186 (56,5)	12,02 [7,33; NA]	1,09 [0,812; 1,456]	0,5717 0,5735
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
107/192 (55,7)	85/192 (44,3)	10,25 [8,31; 12,98]	128/186 (68,8)	58/186 (31,2)	1,87 [0,95; 3,12]	0,46 [0,355; 0,609]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
52/192 (27,1)	140/192 (72,9)	NA [34,99; NA]	85/186 (45,7)	101/186 (54,3)	7,39 [4,37; 25,99]	0,32 [0,220; 0,454]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen des Nervensystems							
105/192 (54,7)	87/192 (45,3)	11,73 [7,13; 18,40]	80/186 (43,0)	106/186 (57,0)	8,80 [7,82; 17,51]	0,95 [0,708; 1,286]	0,7587 0,7582
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
52/192 (27,1)	140/192 (72,9)	37,75 [34,00; NA]	51/186 (27,4)	135/186 (72,6)	NA [NA; NA]	0,68 [0,456; 1,011]	0,0551 0,0564
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
30/192 (15,6)	162/192 (84,4)	NA [NA; NA]	26/186 (14,0)	160/186 (86,0)	NA [NA; NA]	0,78 [0,452; 1,334]	0,3579 0,3591
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
66/192 (34,4)	126/192 (65,6)	27,63 [20,76; NA]	52/186 (28,0)	134/186 (72,0)	NA [20,27; NA]	0,87 [0,600; 1,265]	0,4679 0,4682
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
130/192 (67,7)	62/192 (32,3)	3,71 [2,79; 5,62]	172/186 (92,5)	14/186 (7,5)	0,36 [0,33; 0,39]	0,22 [0,175; 0,288]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Gefäßerkrankungen							
42/192 (21,9)	150/192 (78,1)	NA [NA; NA]	37/186 (19,9)	149/186 (80,1)	NA [23,75; NA]	0,74 [0,468; 1,164]	0,1900 0,1915
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen							
3/192 (1,6)	189/192 (98,4)	NA [NA; NA]	3/186 (1,6)	183/186 (98,4)	NA [NA; NA]	0,59 [0,111; 3,191]	0,5399 0,5437
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
14/192 (7,3)	178/192 (92,7)	NA [NA; NA]	8/186 (4,3)	178/186 (95,7)	NA [NA; NA]	1,30 [0,533; 3,150]	0,5664 0,5674
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Endokrine Erkrankungen							
2/192 (1,0)	190/192 (99,0)	NA [NA; NA]	3/186 (1,6)	183/186 (98,4)	NA [NA; NA]	0,58 [0,095; 3,499]	0,5447 0,5495

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Produktprobleme							
0/192 (0,0)	192/192 (100,0)	NA [NA; NA]	1/186 (0,5)	185/186 (99,5)	NA [NA; NA]	0,00 [0,000; NA]	0,2207 0,9984
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse							
23/192 (12,0)	169/192 (88,0)	NA [NA; NA]	15/186 (8,1)	171/186 (91,9)	NA [37,29; NA]	1,05 [0,539; 2,052]	0,8826 0,8831
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Soziale Umstände							
0/192 (0,0)	192/192 (100,0)	NA [NA; NA]	1/186 (0,5)	185/186 (99,5)	NA [37,32; NA]	0,00 [0,000; NA]	0,2059 0,9984
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; SOC: <i>system organ class</i> (Systemorgan- klasse); NA: nicht berechenbar; UE: unerwünschte Ereignisse							

Für die SOCs „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (HR [95 % KI] = 0,68 [0,527; 0,876], p = 0,0029), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 % KI] = 0,69 [0,514; 0,919], p = 0,0115), „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (HR [95 % KI] = 0,46 [0,355; 0,609], p < 0,0001), „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (HR [95 % KI] = 0,32 [0,220; 0,454], p < 0,0001) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 % KI] = 0,22 [0,175; 0,288], p < 0,0001) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil des Encorafenib/Binimetinib-Arms gegenüber dem Vemurafenib-Arm gezeigt.

Für die SOC „Augenerkrankung“ (HR [95 % KI] = 1,75 [1,289; 2,369], p = 0,0003) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib festgestellt.

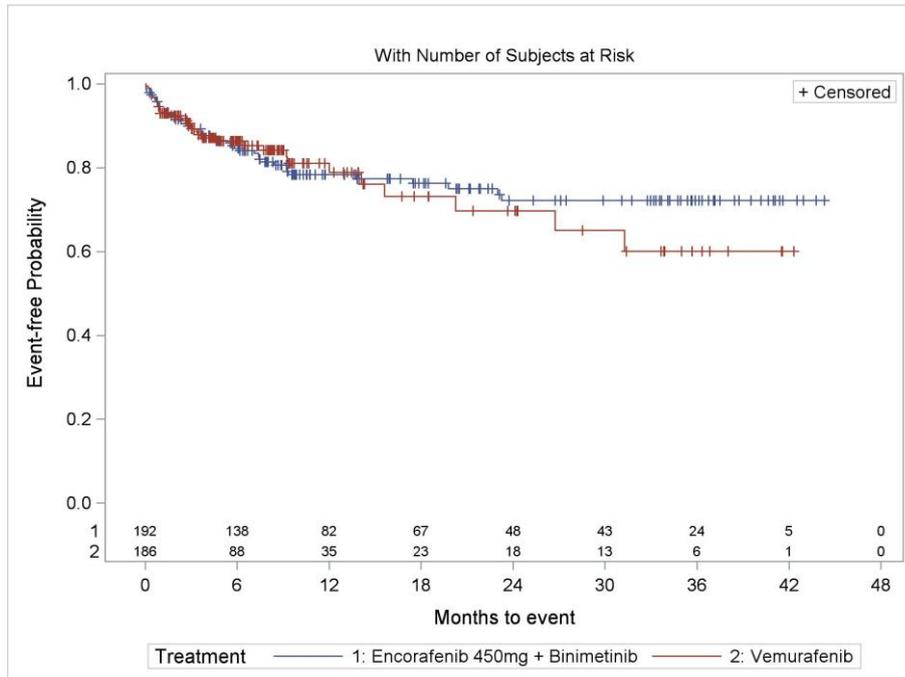


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

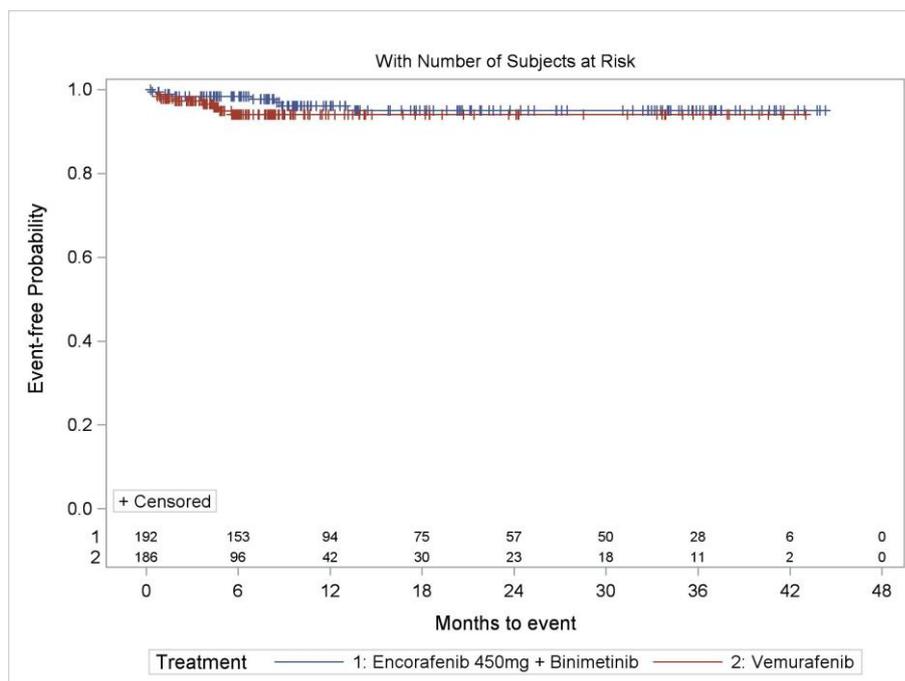


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Leber- und Gallenerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

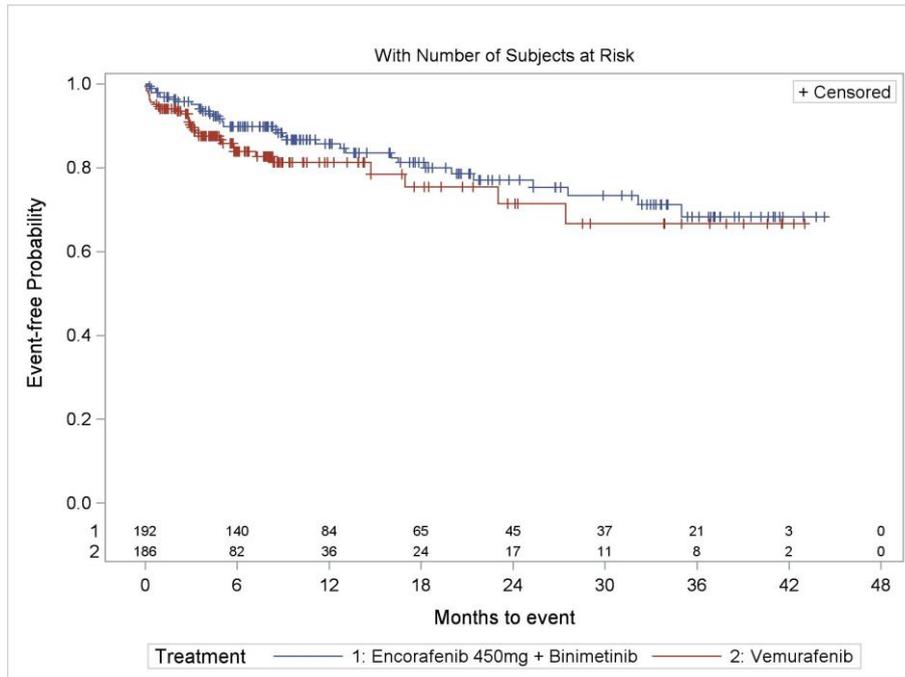


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

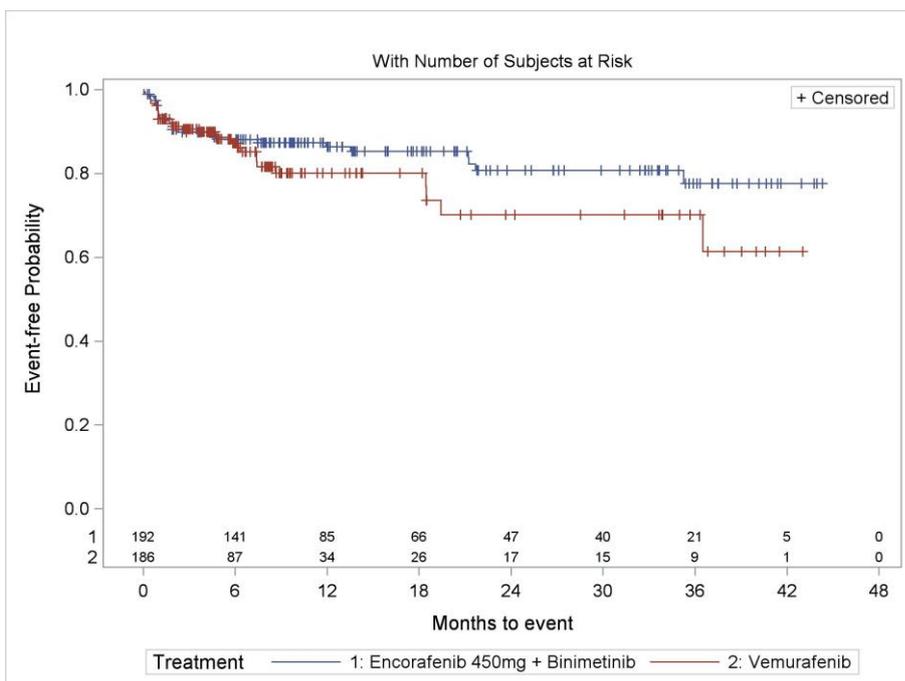


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Herzerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

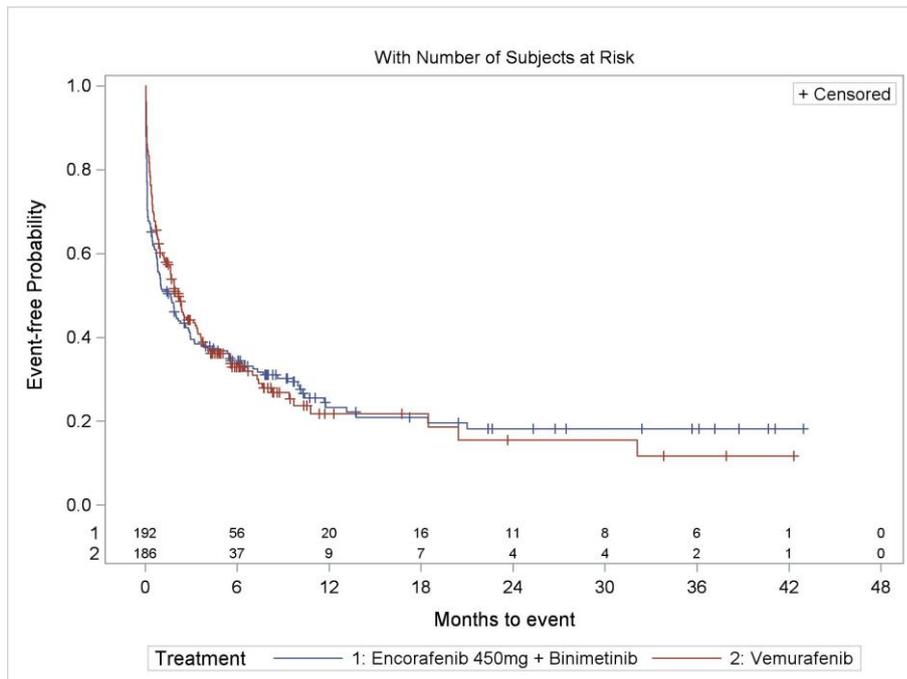


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

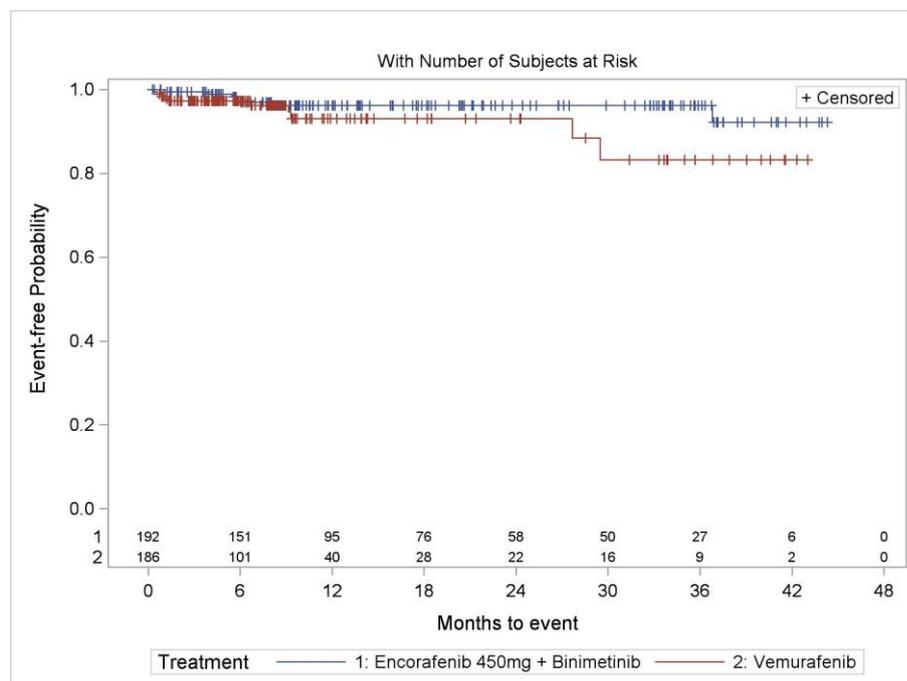


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Immunsystems“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

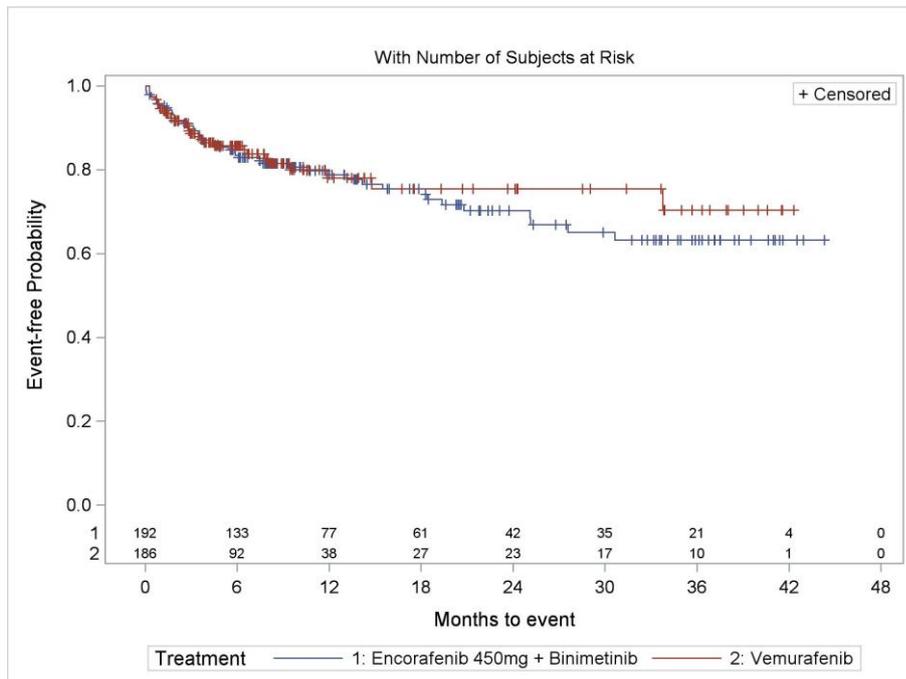


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Psychiatrische Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

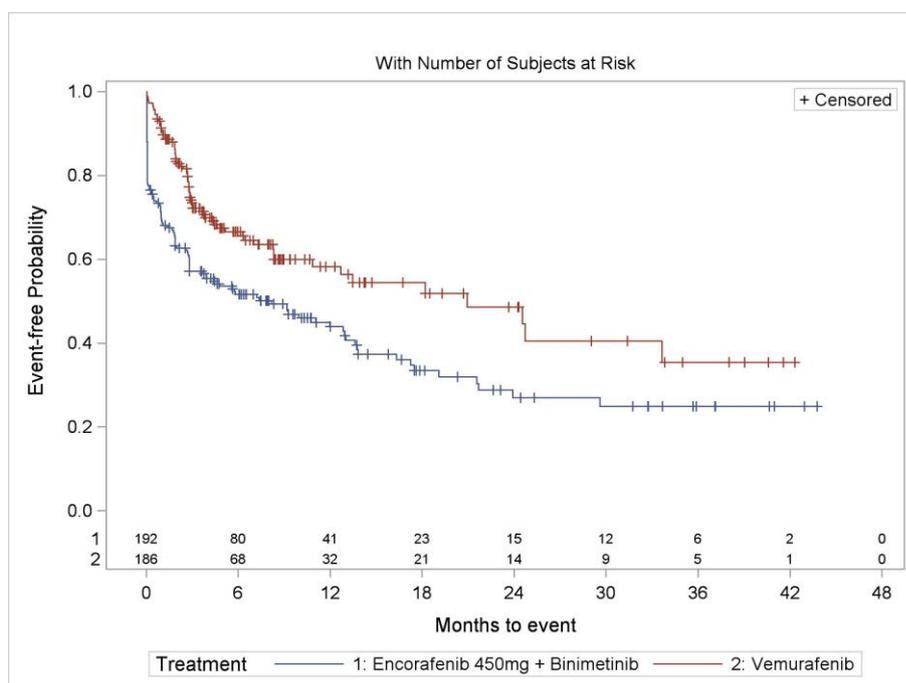


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Augenerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

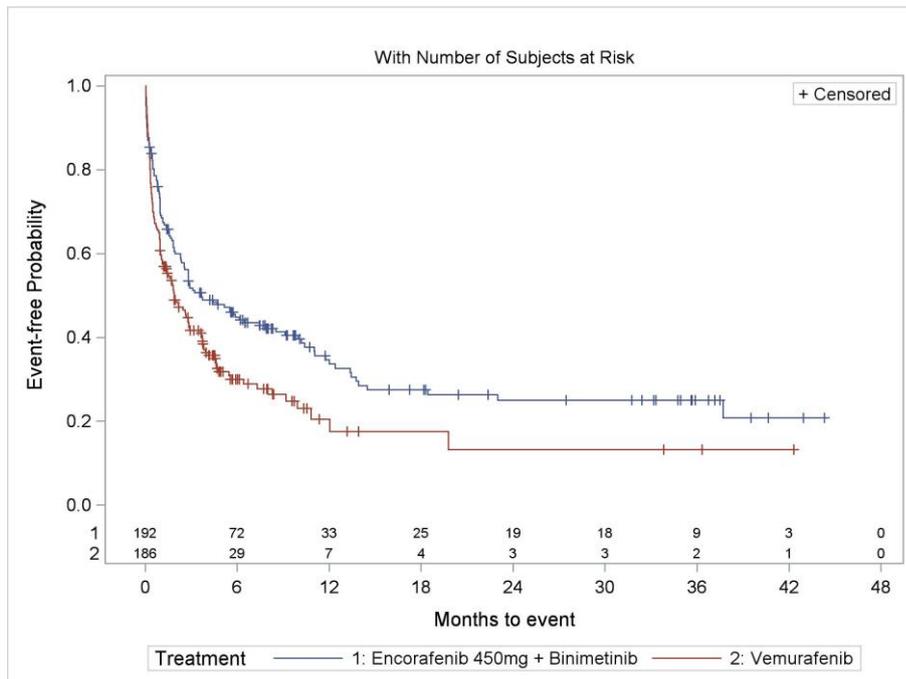


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

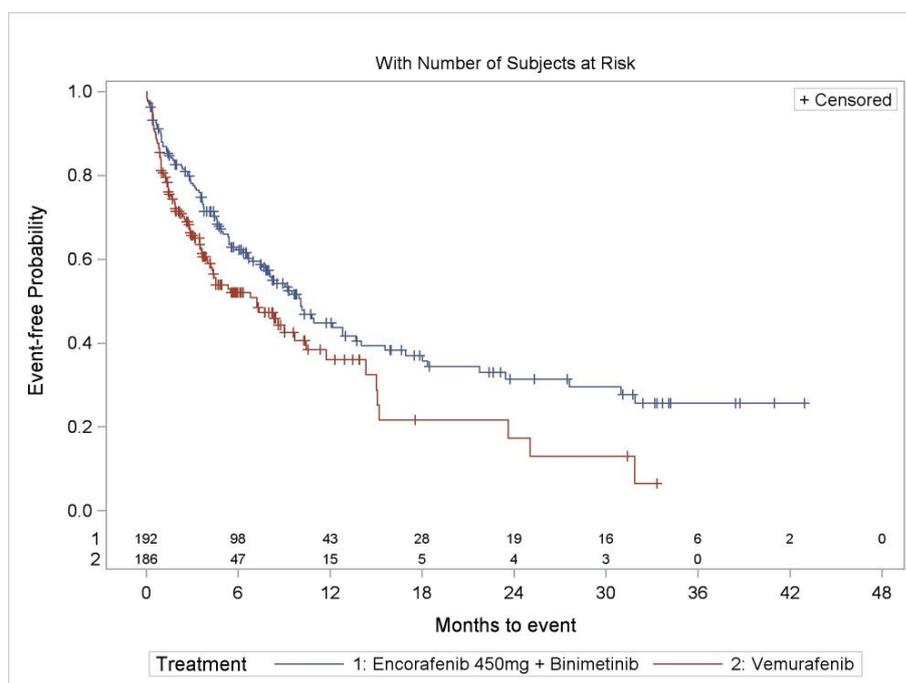


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

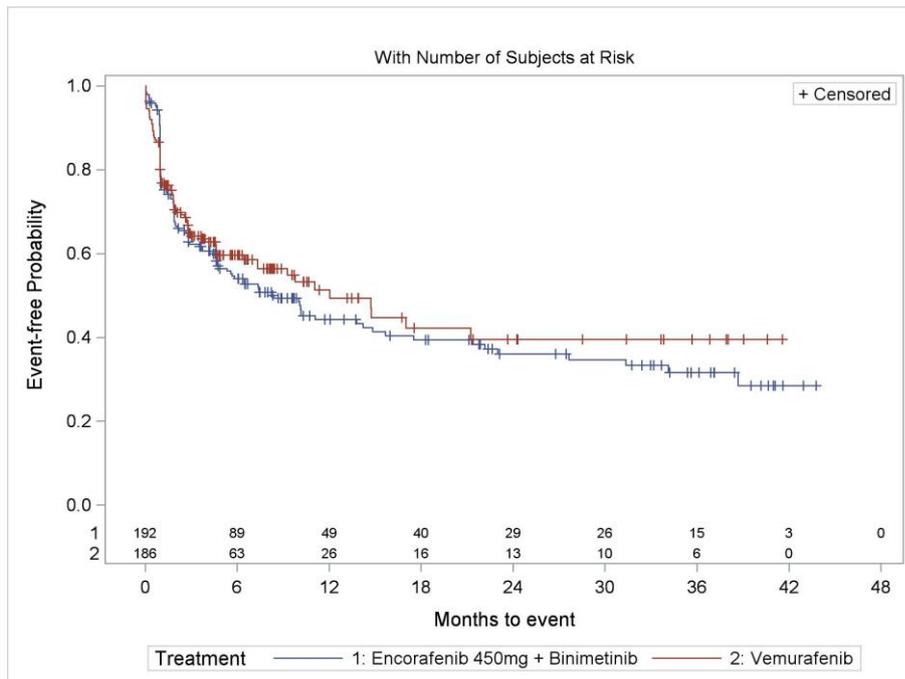


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Untersuchungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

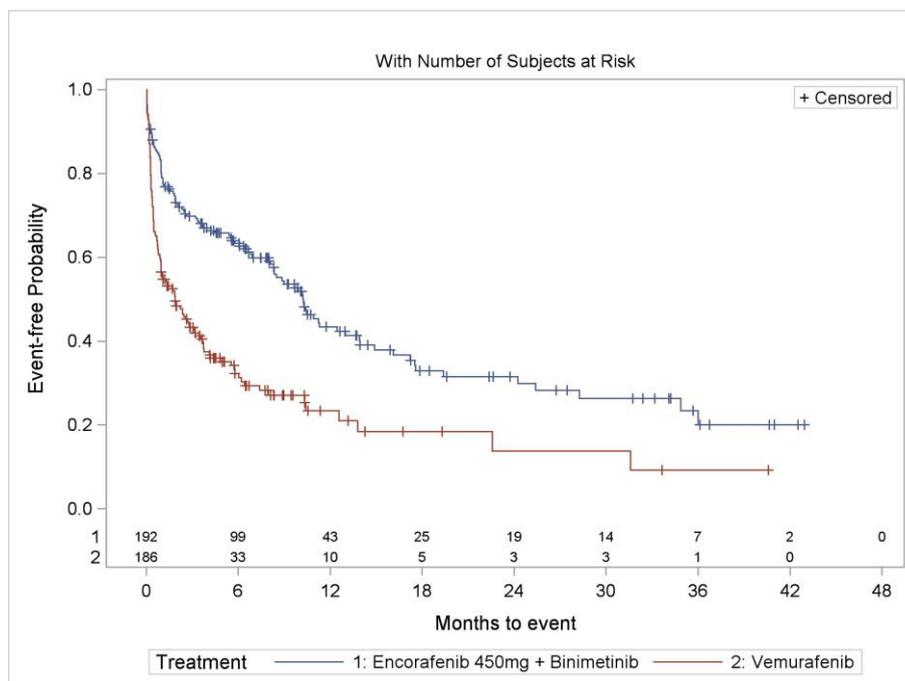


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

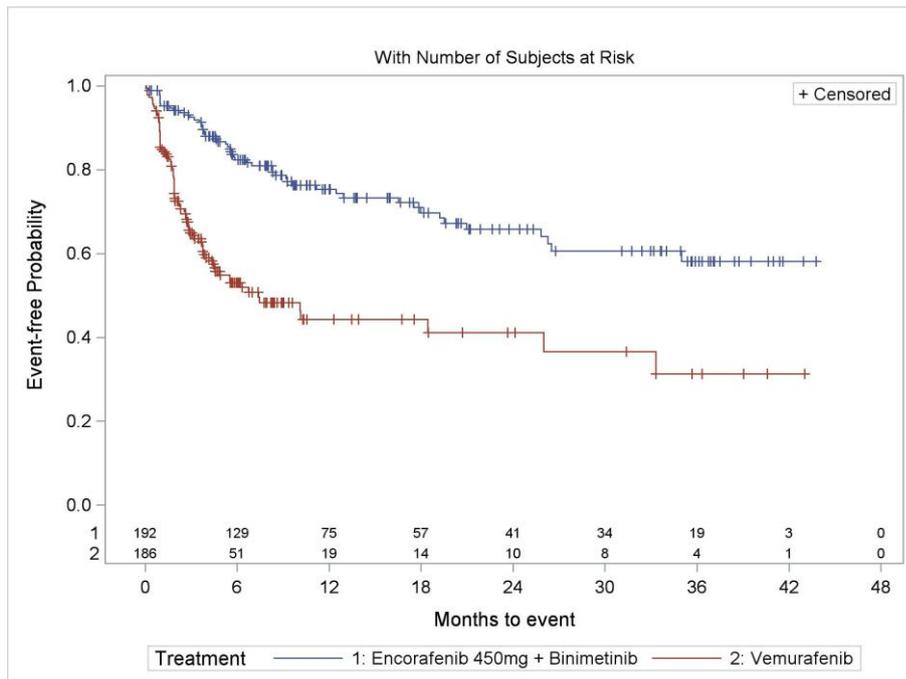


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

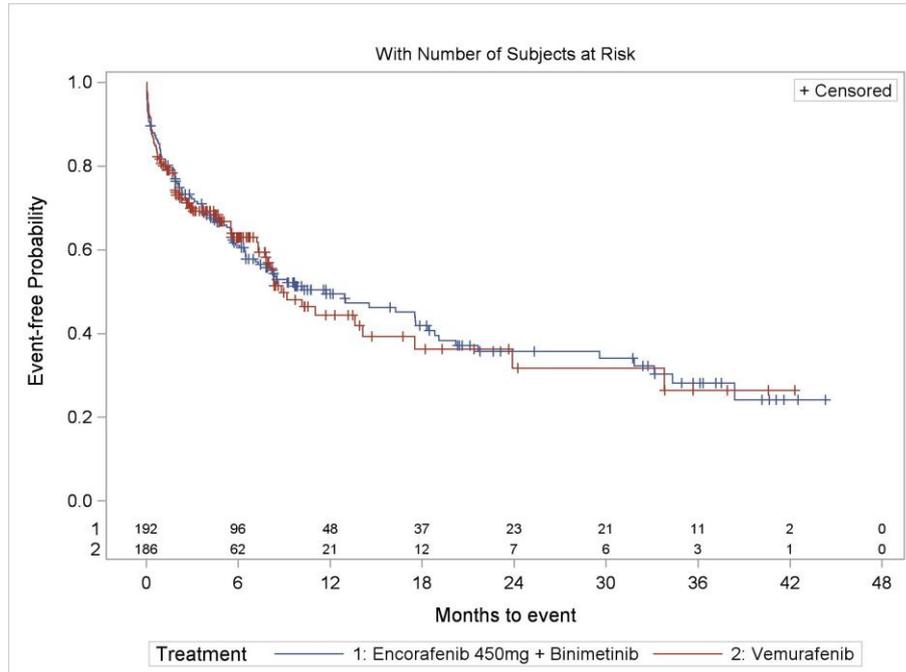


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Nervensystems“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

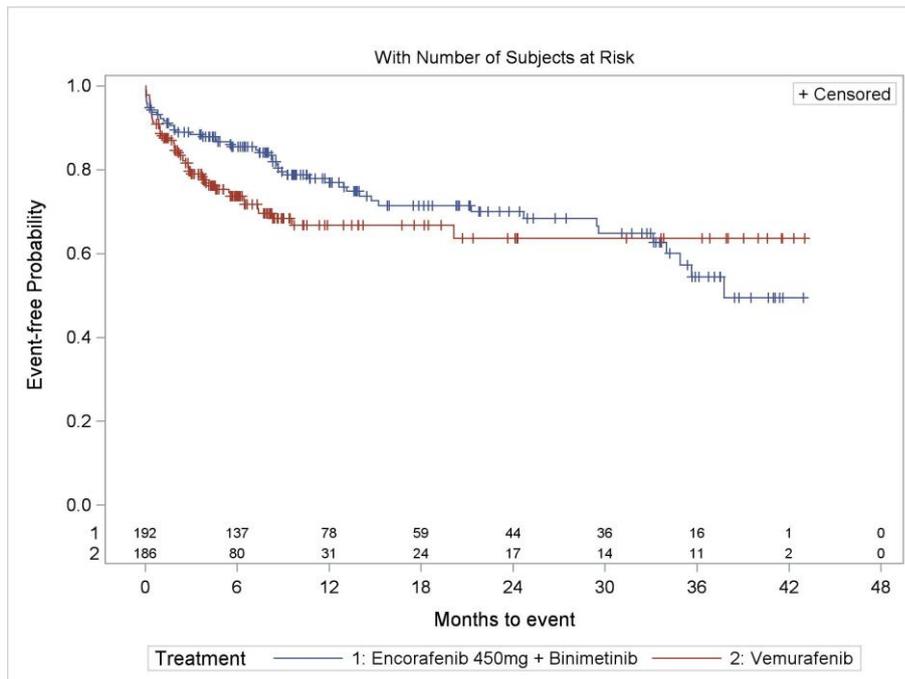


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

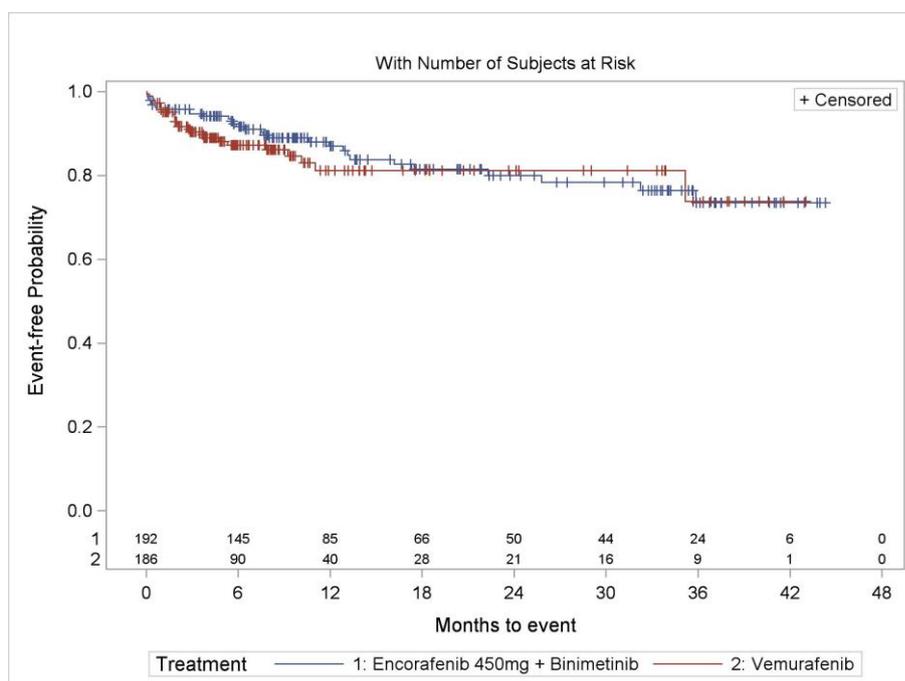


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

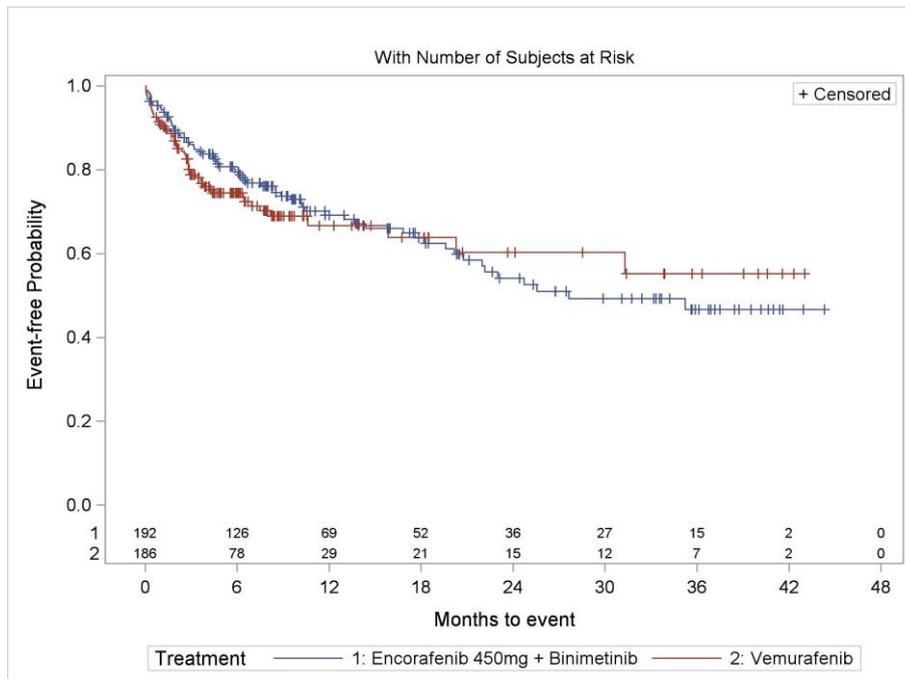


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

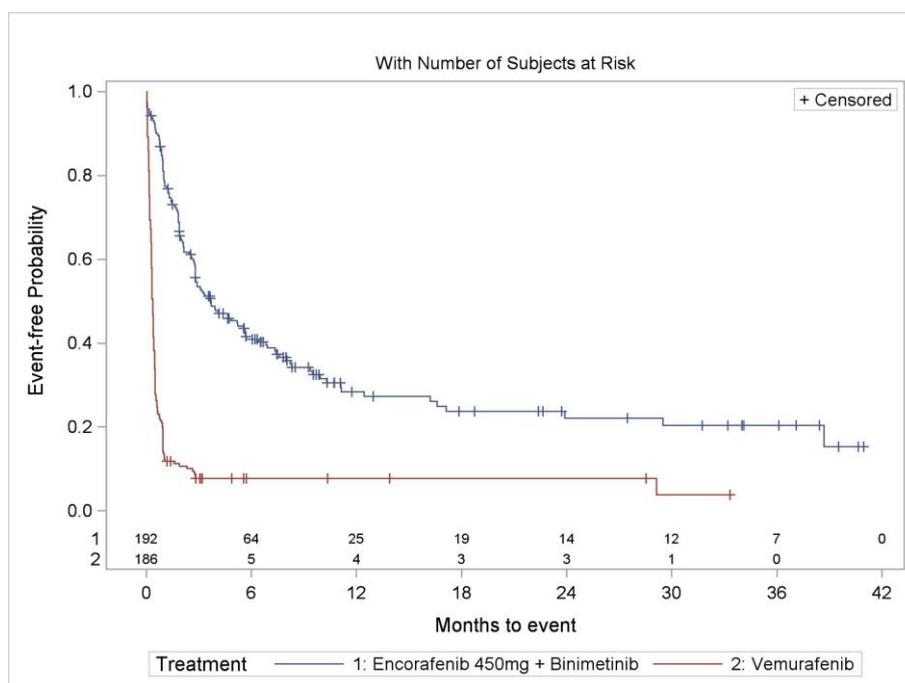


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

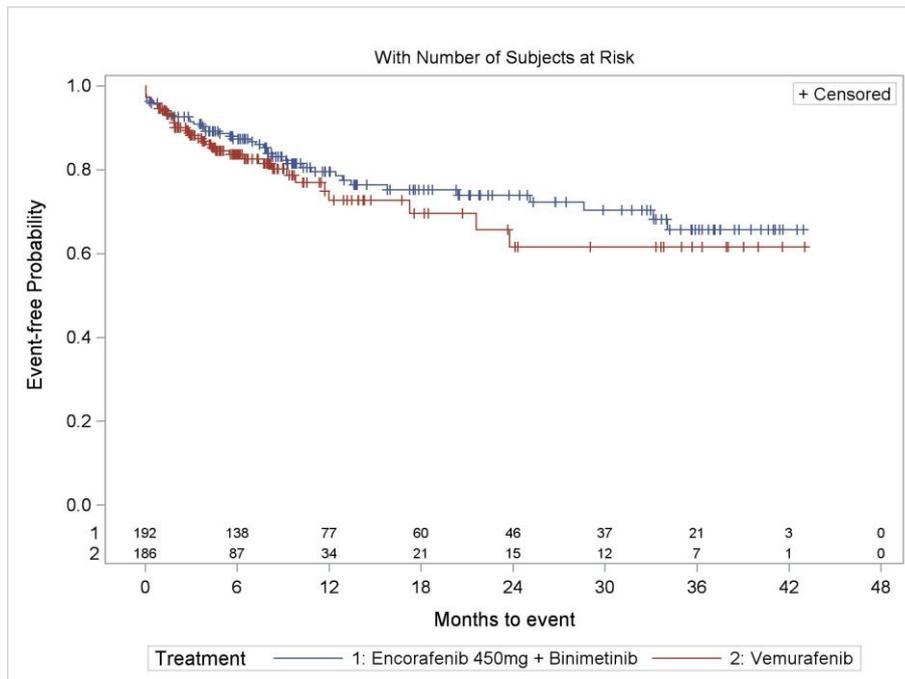


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum unerwünschten Ereignis nach SOC (Monate) – SOC Gefäßerkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

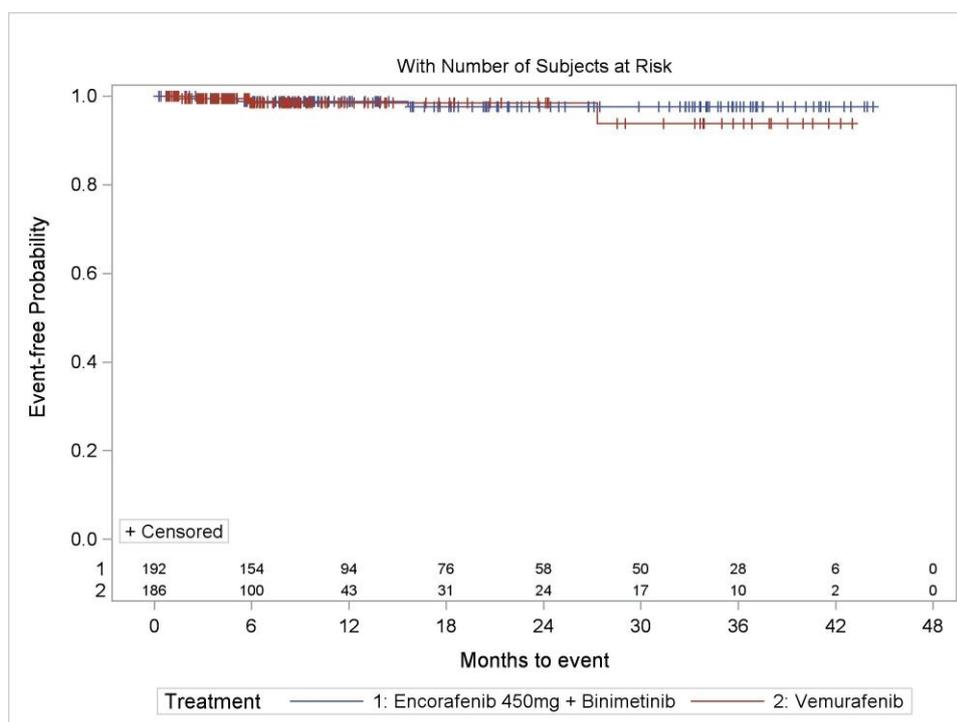


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

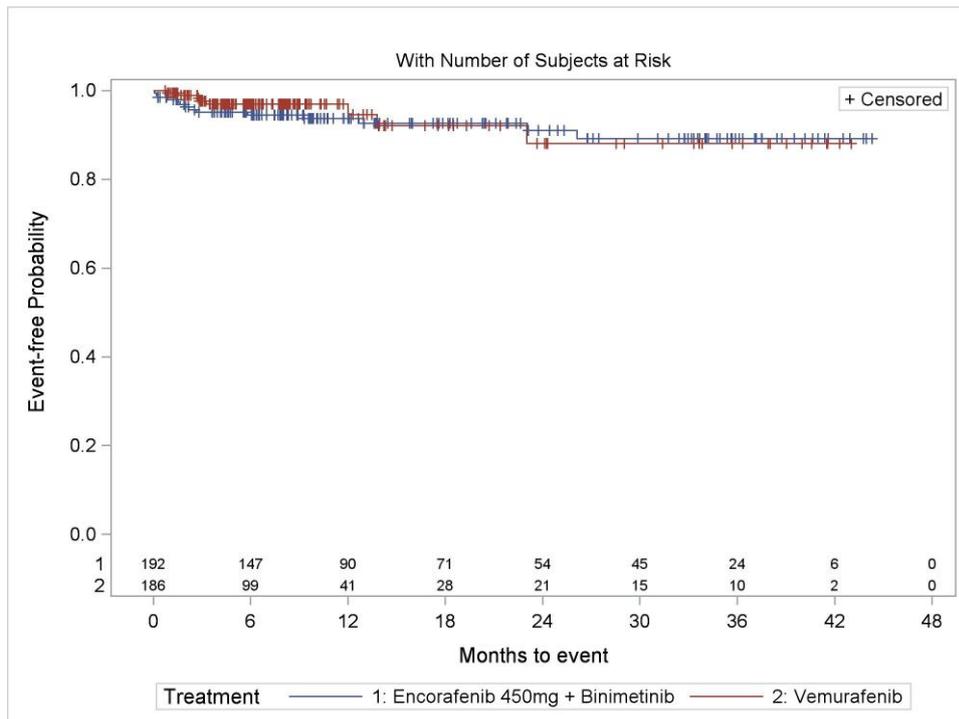


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

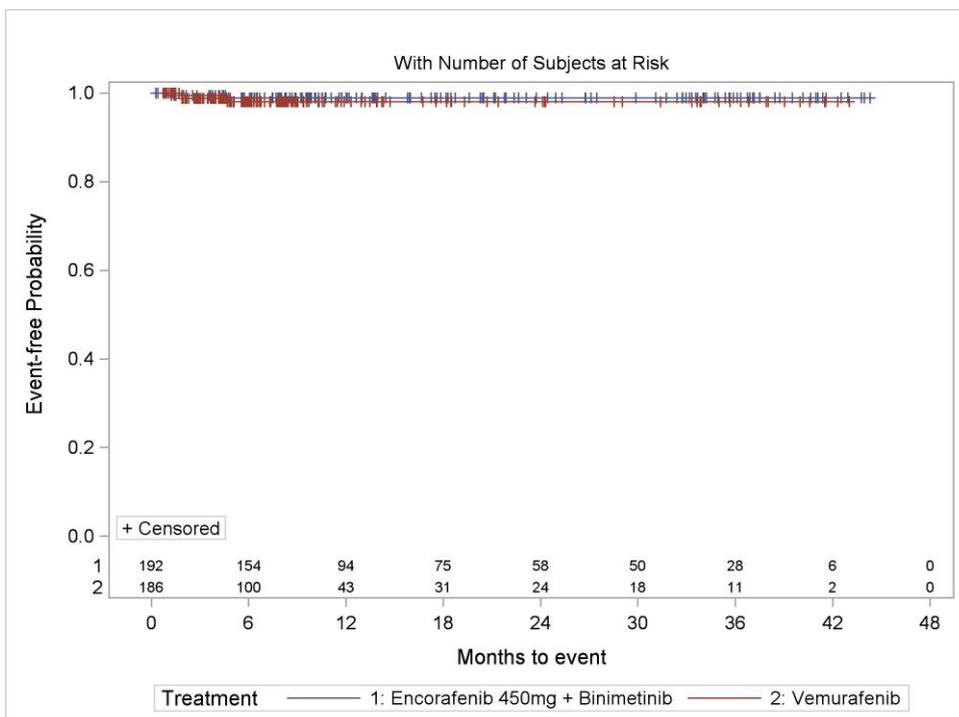


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Endokrine Erkrankungen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

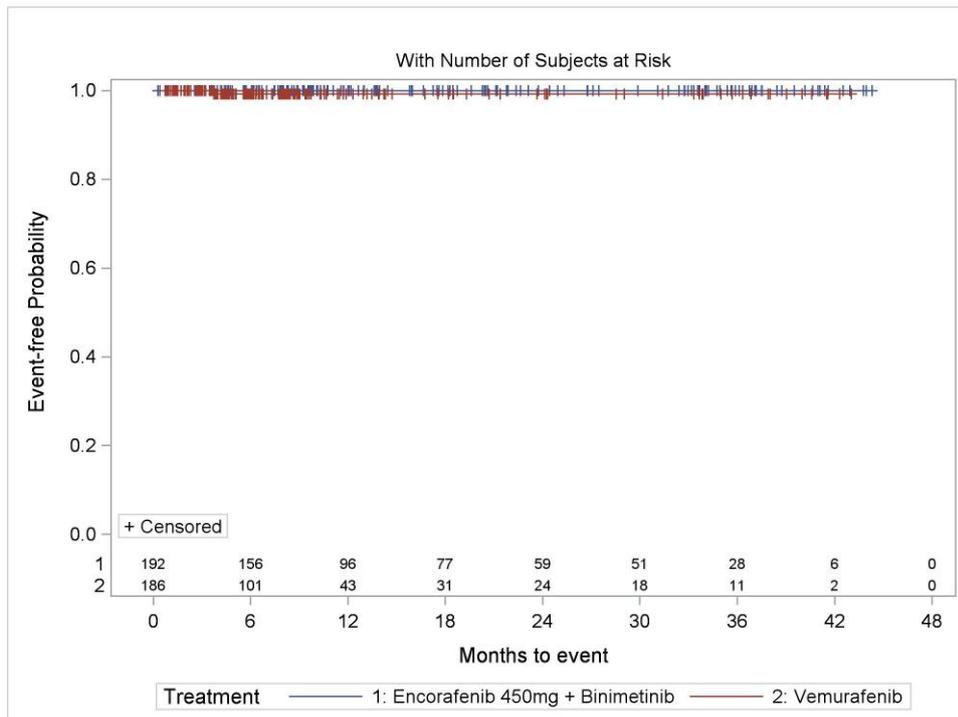


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Produktprobleme“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

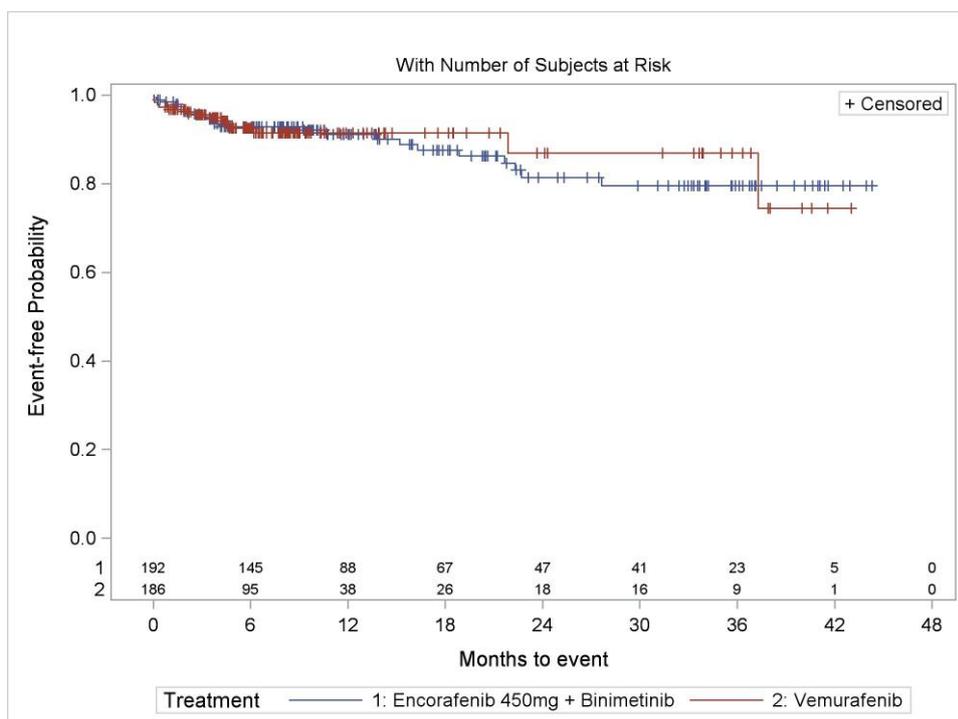


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

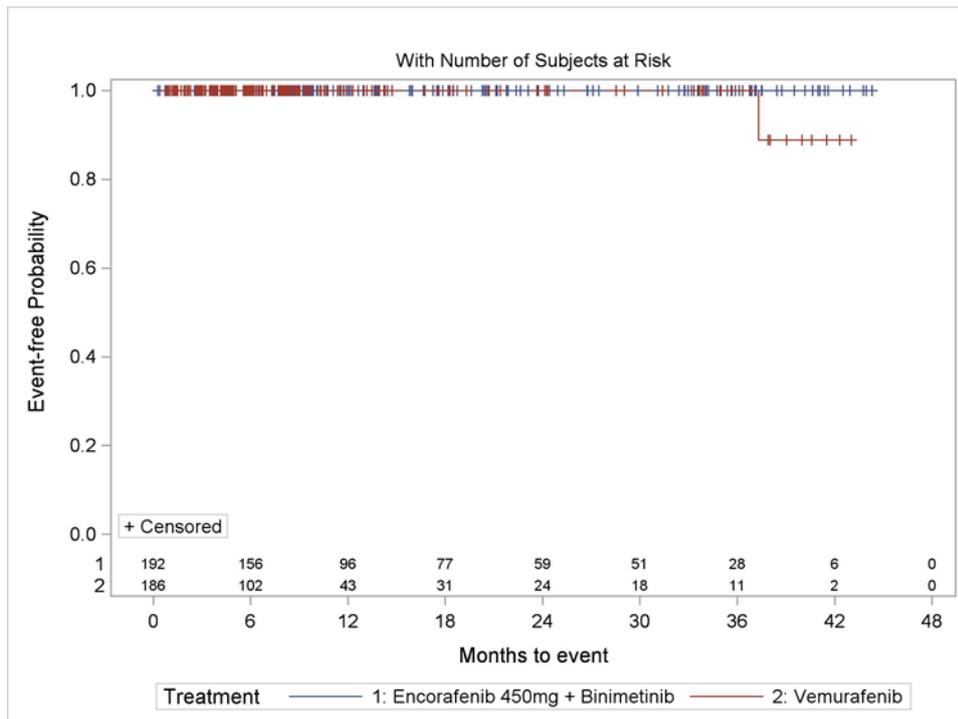


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate) – SOC Soziale Umstände“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

In der coBRIM-Studie liegen lediglich die Ergebnisse für zwei SOC vor (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach SOC (Monate)“ aus RCT (coBRIM)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Cox)
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen							
115/247 (46,6)	132/247 (63,4)	k.A.	97/246 (39,4)	149/246 (60,6)	k.A.	1,13 [0,86; 1,48]	0,3861
Zeit bis zum UE nach SOC: SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
60/247 (24,3)	187/247 (75,7)	k.A.	107/246 (43,5)	139/246 (56,5)	k.A.	0,41 [0,30; 0,56]	<0,001
Quelle: Nutzenbewertung Cobimetinib [49] Datenschnitt 2, 19.09.2014 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; SOC: <i>system organ class</i> (Systemorgan-klasse); NA: nicht berechenbar; UE: unerwünschte Ereignisse							

Für die coBRIM-Studie liegen im Nutzendossier zu Cobimetinib keine Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt vor. Für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (HR [95 % KI] = 0,41 [0,30; 0,56], $p < 0,001$) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil des Vemurafenib/Cobimetinib-Arms gegenüber dem Vemurafenib-Arm gezeigt. Die Analyse der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Vergleich von COLUMBUS und coBRIM

Der Vergleich des Brückenkomparsators Vemurafenib zeigt für die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (51,1 % [COLUMBUS] vs. 39,4 % [coBRIM]) geringfügig unterschiedliche, für die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ (45,7 % [COLUMBUS] vs. 43,5 % [coBRIM]) vergleichbare Ereignisraten zwischen den beiden betrachteten Studien.

4.3.2.1.3.1.9.3 Einzelstudien: Häufigsten UE nach PT

Ergebnisse der Studie COLUMBUS

Ergänzend werden außerdem die Raten aller PTs der UE aufgeführt, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Tabelle 4-94). Hier sollte berücksichtigt werden, dass in der coBRIM-Studie ein höherer Cut-off verwendet wurde (20 %), sodass entsprechend für COLUMBUS mehr UE nach PT berichtet werden als für coBRIM.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE nach PT, die bei mehr als 10 % der Patienten in einem Studienarm auftraten (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum UE nach PT: PT Abdominalschmerz							
33/192 (17,2)	159/192 (82,8)	NA [NA; NA]	14/186 (7,5)	172/186 (92,5)	NA [NA; NA]	1,98 [1,056; 3,720]	0,0301 0,0333
Zeit bis zum UE nach PT: PT Schmerzen Oberbauch							
24/192 (12,5)	168/192 (87,5)	NA [NA; NA]	19/186 (10,2)	167/186 (89,8)	NA [NA; NA]	1,03 [0,558; 1,895]	0,9279 0,9280
Zeit bis zum UE nach PT: PT Alanin-Aminotransferase erhöht							
21/192 (10,9)	171/192 (89,1)	NA [NA; NA]	14/186 (7,5)	172/186 (92,5)	NA [NA; NA]	1,32 [0,668; 2,611]	0,4227 0,4241
Zeit bis zum UE nach PT: PT Alopezie							
27/192 (14,1)	165/192 (85,9)	NA [NA; NA]	68/186 (36,6)	118/186 (63,4)	NA [10,09; NA]	0,26 [0,164; 0,407]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Anämie							
31/192 (16,1)	161/192 (83,9)	NA [NA; NA]	17/186 (9,1)	169/186 (90,9)	NA [31,28; NA]	1,33 [0,727; 2,421]	0,3553 0,3568
Zeit bis zum UE nach PT: PT Arthralgie							
54/192 (28,1)	138/192 (71,9)	NA [29,21; NA]	85/186 (45,7)	101/186 (54,3)	12,58 [4,60; NA]	0,38 [0,264; 0,538]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Asthenie							
40/192 (20,8)	152/192 (79,2)	NA [38,37; NA]	35/186 (18,8)	151/186 (81,2)	NA [NA; NA]	0,83 [0,522; 1,321]	0,4321 0,4327
Zeit bis zum UE nach PT: PT Rückenschmerzen							
26/192 (13,5)	166/192 (86,5)	NA [37,26; NA]	13/186 (7,0)	173/186 (93,0)	NA [NA; NA]	1,21 [0,614; 2,398]	0,5773 0,5779
Zeit bis zum UE nach PT: PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht							
49/192 (25,5)	143/192 (74,5)	NA [NA; NA]	4/186 (2,2)	182/186 (97,8)	NA [NA; NA]	10,56 [3,797; 29,373]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Obstipation							
47/192 (24,5)	145/192 (75,5)	NA [NA; NA]	12/186 (6,5)	174/186 (93,5)	NA [NA; NA]	3,24 [1,702; 6,152]	0,0002 0,0003
Zeit bis zum UE nach PT: PT Husten							
24/192 (12,5)	168/192 (87,5)	NA [NA; NA]	15/186 (8,1)	171/186 (91,9)	NA [NA; NA]	1,00 [0,515; 1,963]	0,9881 0,9881
Zeit bis zum UE nach PT: PT Appetit vermindert							
18/192 (9,4)	174/192 (90,6)	NA [NA; NA]	36/186 (19,4)	150/186 (80,6)	NA [NA; NA]	0,38 [0,216; 0,681]	0,0007 0,0011
Zeit bis zum UE nach PT: PT Diarrhoe							
72/192 (37,5)	120/192 (62,5)	NA [13,77; NA]	64/186 (34,4)	122/186 (65,6)	18,46 [10,78; NA]	0,96 [0,680; 1,348]	0,8019 0,8017
Zeit bis zum UE nach PT: PT Schwindelgefühl							
30/192 (15,6)	162/192 (84,4)	NA [NA; NA]	8/186 (4,3)	178/186 (95,7)	NA [NA; NA]	2,57 [1,165; 5,686]	0,0155 0,0194

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

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
Zeit bis zum UE nach PT: PT Trockene Haut							
31/192 (16,1)	161/192 (83,9)	NA [NA; NA]	42/186 (22,6)	144/186 (77,4)	NA [NA; NA]	0,52 [0,326; 0,845]	0,0071 0,0080
Zeit bis zum UE nach PT: PT Erythem							
15/192 (7,8)	177/192 (92,2)	NA [NA; NA]	31/186 (16,7)	155/186 (83,3)	NA [NA; NA]	0,36 [0,196; 0,679]	0,0009 0,0015
Zeit bis zum UE nach PT: PT Ermüdung							
56/192 (29,2)	136/192 (70,8)	NA [NA; NA]	57/186 (30,6)	129/186 (69,4)	NA [16,59; NA]	0,78 [0,537; 1,136]	0,1951 0,1962
Zeit bis zum UE nach PT: PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht							
29/192 (15,1)	163/192 (84,9)	NA [NA; NA]	21/186 (11,3)	165/186 (88,7)	NA [NA; NA]	1,19 [0,676; 2,097]	0,5449 0,5454
Zeit bis zum UE nach PT: PT Kopfschmerz							
48/192 (25,0)	144/192 (75,0)	NA [34,92; NA]	36/186 (19,4)	150/186 (80,6)	NA [30,19; NA]	0,86 [0,550; 1,352]	0,5187 0,5190
Zeit bis zum UE nach PT: PT Hyperkeratose							
29/192 (15,1)	163/192 (84,9)	NA [NA; NA]	54/186 (29,0)	132/186 (71,0)	NA [NA; NA]	0,35 [0,218; 0,557]	<0,0001 0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Hypertonie							
28/192 (14,6)	164/192 (85,4)	NA [NA; NA]	23/186 (12,4)	163/186 (87,6)	NA [NA; NA]	0,78 [0,441; 1,386]	0,3984 0,3994
Zeit bis zum UE nach PT: PT Keratoakanthom							
5/192 (2,6)	187/192 (97,4)	NA [NA; NA]	21/186 (11,3)	165/186 (88,7)	NA [NA; NA]	0,16 [0,058; 0,429]	<0,0001 0,0003
Zeit bis zum UE nach PT: PT Keratosis pilaris							
9/192 (4,7)	183/192 (95,3)	NA [NA; NA]	43/186 (23,1)	143/186 (76,9)	NA [NA; NA]	0,16 [0,078; 0,331]	<0,0001 0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Muskelspasmen							
25/192 (13,0)	167/192 (87,0)	NA [NA; NA]	4/186 (2,2)	182/186 (97,8)	NA [NA; NA]	4,15 [1,425; 12,087]	0,0048 0,0091
Zeit bis zum UE nach PT: PT Myalgie							
31/192 (16,1)	161/192 (83,9)	NA [NA; NA]	34/186 (18,3)	152/186 (81,7)	NA [NA; NA]	0,60 [0,366; 0,998]	0,0471 0,0492
Zeit bis zum UE nach PT: PT Nasopharyngitis							
24/192 (12,5)	168/192 (87,5)	NA [NA; NA]	20/186 (10,8)	166/186 (89,2)	NA [31,15; NA]	0,71 [0,382; 1,313]	0,2712 0,2733
Zeit bis zum UE nach PT: PT Übelkeit							
84/192 (43,8)	108/192 (56,2)	20,27 [11,20; NA]	65/186 (34,9)	121/186 (65,1)	26,25 [14,78; NA]	1,16 [0,837; 1,612]	0,3710 0,3715
Zeit bis zum UE nach PT: PT Ödem peripher							
22/192 (11,5)	170/192 (88,5)	NA [NA; NA]	20/186 (10,8)	166/186 (89,2)	NA [NA; NA]	0,82 [0,442; 1,531]	0,5366 0,5372

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

Encorafenib 450 mg/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib 450 mg/ Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum UE nach PT: PT Schmerz in einer Extremität							
22/192 (11,5)	170/192 (88,5)	NA [NA; NA]	27/186 (14,5)	159/186 (85,5)	NA [NA; NA]	0,53 [0,297; 0,955]	0,0318 0,0344
Zeit bis zum UE nach PT: PT palmar-plantares Erythrodsästhesiesyndrom							
14/192 (7,3)	178/192 (92,7)	NA [NA; NA]	26/186 (14,0)	160/186 (86,0)	NA [NA; NA]	0,40 [0,206; 0,776]	0,0052 0,0067
Zeit bis zum UE nach PT: PT palmo-plantares Keratoderma							
18/192 (9,4)	174/192 (90,6)	NA [NA; NA]	31/186 (16,7)	155/186 (83,3)	NA [NA; NA]	0,45 [0,248; 0,803]	0,0058 0,0072
Zeit bis zum UE nach PT: PT Lichtempfindlichkeitsreaktion							
7/192 (3,6)	185/192 (96,4)	NA [NA; NA]	46/186 (24,7)	140/186 (75,3)	NA [NA; NA]	0,11 [0,049; 0,242]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Pruritus							
24/192 (12,5)	168/192 (87,5)	NA [NA; NA]	20/186 (10,8)	166/186 (89,2)	NA [NA; NA]	0,88 [0,481; 1,616]	0,6843 0,6844
Zeit bis zum UE nach PT: PT Pruritus generalisiert							
6/192 (3,1)	186/192 (96,9)	NA [NA; NA]	20/186 (10,8)	166/186 (89,2)	NA [NA; NA]	0,24 [0,094; 0,600]	0,0010 0,0024
Zeit bis zum UE nach PT: PT Fieber							
38/192 (19,8)	154/192 (80,2)	NA [NA; NA]	52/186 (28,0)	134/186 (72,0)	NA [16,79; NA]	0,47 [0,304; 0,732]	0,0006 0,0008
Zeit bis zum UE nach PT: PT Ausschlag							
29/192 (15,1)	163/192 (84,9)	NA [NA; NA]	55/186 (29,6)	131/186 (70,4)	NA [NA; NA]	0,37 [0,232; 0,584]	<0,0001 <0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Ausschlag makulo-papulös							
4/192 (2,1)	188/192 (97,9)	NA [NA; NA]	27/186 (14,5)	159/186 (85,5)	NA [NA; NA]	0,12 [0,042; 0,352]	<0,0001 0,0001
Zeit bis zum UE nach PT: PT Papillom der Haut							
15/192 (7,8)	177/192 (92,2)	NA [NA; NA]	31/186 (16,7)	155/186 (83,3)	NA [NA; NA]	0,35 [0,188; 0,653]	0,0006 0,0010
Zeit bis zum UE nach PT: PT Sonnenbrand							
1/192 (0,5)	191/192 (99,5)	NA [NA; NA]	19/186 (10,2)	167/186 (89,8)	NA [NA; NA]	0,04 [0,005; 0,280]	<0,0001 0,0014
Zeit bis zum UE nach PT: PT Sehen verschwommen							
31/192 (16,1)	161/192 (83,9)	NA [NA; NA]	4/186 (2,2)	182/186 (97,8)	NA [NA; NA]	7,00 [2,461; 19,915]	<0,0001 0,0003
Zeit bis zum UE nach PT: PT Erbrechen							
61/192 (31,8)	131/192 (68,2)	NA [39,52; NA]	30/186 (16,1)	156/186 (83,9)	42,18 [42,18; NA]	1,62 [1,038; 2,523]	0,0320 0,0336
Zeit bis zum UE nach PT: PT Gewicht erniedrigt							
6/192 (3,1)	186/192 (96,9)	NA [NA; NA]	20/186 (10,8)	166/186 (89,2)	NA [NA; NA]	0,25 [0,098; 0,623]	0,0014 0,0030
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; PT: <i>preferred term</i> ; NA: nicht berechenbar							

Für den PT „Abdominalschmerz“ (HR [95 % KI] = 1,98 [1,056; 3,720], p = 0,0333) und „Erbrechen“ (HR [95 % KI] = 1,62 [1,038; 2,523], p = 0,0336) wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms gegenüber Vemurafenib festgestellt. Darüber hinaus ist, wie auch unter „Krankheitssymptomatik“ bereits beschrieben, für den PT „Obstipation“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Patienten im Encorafenib/Binimetinib-Arm festzustellen (HR [95 % KI] = 3,24 [1,702; 6,152], p = 0,0002).

Außerdem zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede in den PTs „Schwindelgefühl“ (HR [95 % KI] = 2,57 [1,165; 5,686], p = 0,0194), „Muskelkrämpfe“ (HR [95 % KI] = 4,15 [1,425; 12,087], p = 0,0091), „Sehen verschwommen“ (HR [95 % KI] = 7,00 [2,461; 19,915], p = 0,0003) und „Kreatinphosphokinase im Blut erhöht“ (HR [95 % KI] = 10,56 [3,797; 29,373], p < 0,0001) zugunsten des Kontrollarms.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Encorafenib/Binimetinib, den bereits die Analyse der SOC's gezeigt hat, wird durch die Betrachtung der einzelnen PT bestätigt. Insbesondere im dermatologischen Bereich ist ein deutlicher Vorteil gegenüber Vemurafenib erkennbar, wie bei den PTs „Alopezie“ (HR [95 % KI] = 0,26 [0,164; 0,407], p < 0,0001), „Trockene Haut“ (HR [95 % KI] = 0,52 [0,326; 0,845], p = 0,0080), „Erythem“ (HR [95 % KI] = 0,36 [0,196; 0,679], p = 0,0015), „Hyperkeratose“ (HR [95 % KI] = 0,35 [0,218; 0,557], p < 0,0001), „Keratoakanthom“ (HR [95 % KI] = 0,16 [0,058; 0,429], p = 0,0003), „Keratosis pilaris“ (HR [95 % KI] = 0,16 [0,078; 0,331], p < 0,0001), „palmar-plantares Erythrodermiesyndrom“ (HR [95 % KI] = 0,40 [0,206; 0,776], p = 0,0067), „palmoplantares Keratoderma“ (HR [95 % KI] = 0,45 [0,248; 0,803], p = 0,0072), „Pruritus generalisiert“ (HR [95 % KI] = 0,24 [0,094; 0,600], p = 0,0024), „Ausschlag“ (HR [95 % KI] = 0,37 [0,232; 0,584], p < 0,0001), „Ausschlag makulo-papulös“ (HR [95 % KI] = 0,12 [0,042; 0,352], p = 0,0001) und „Papillom der Haut“ (HR [95 % KI] = 0,35 [0,188; 0,653], p = 0,0010).

Auch bei den für Vemurafenib bekannten UE „Fieber“ (HR [95 % KI] = 0,47 [0,304; 0,732], p = 0,0008), „Sonnenbrand“ (HR [95 % KI] = 0,04 [0,005; 0,280], p = 0,0014), „Lichtempfindlichkeitsreaktion“ (HR [95 % KI] = 0,11 [0,049; 0,242], p < 0,0001) und „Arthralgie“ (HR [95 % KI] = 0,38 [0,264; 0,538], p < 0,0001) ist das Risiko diese Nebenwirkungen zu erleiden unter einer Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib signifikant geringer.

Weitere signifikante Unterschiede zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination finden sich bei den PTs „Appetit vermindert“ (HR [95 % KI] = 0,38 [0,216; 0,681], p = 0,0011), „Myalgie“ (HR [95 % KI] = 0,60 [0,366; 0,998], p = 0,0492), „Schmerz in einer Extremität“ (HR [95 % KI] = 0,53 [0,297; 0,955], p = 0,0344) und „Gewicht erniedrigt“ (HR [95 % KI] = 0,25 [0,098; 0,623], p = 0,0030).

Ergebnisse der Studie coBRIM

In der coBRIM-Studie wurden die Ergebnisse nicht gesondert für PT dargestellt.

4.3.2.1.3.1.9.4 Einzelstudien: UE von besonderem Interesse**Ergebnisse der Studie COLUMBUS**

Neben den Gesamtraten der UE wurden in der coBRIM-Studie auch UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll und weitere UE von Interesse dargestellt. Zusätzlich wurden die häufigsten UE dargestellt, die bei $\geq 20\%$ der Patienten in einem der Behandlungsarme auftraten. Dieses Vorgehen wurde zur besseren Vergleichbarkeit auch für COLUMBUS übernommen.

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse (Monate)“ aus RCT (COLUMBUS)

Encorafenib/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
Zeit bis zum UE (Monate): Ermüdung							
56/192 (29,2)	136/192 (70,8)	NA [NA; NA]	57/186 (30,6)	129/186 (69,4)	NA [16,59; NA]	0,78 [0,537; 1,136]	0,1951 0,1962
Zeit bis zum UE (Monate): Pyrexie (PT Fieber)							
38/192 (19,8)	154/192 (80,2)	NA [NA; NA]	52/186 (28,0)	134/186 (72,0)	NA [16,79; NA]	0,47 [0,304; 0,732]	0,0006 0,0008
Zeit bis zum UE (Monate): Diarrhoe							
72/192 (37,5)	120/192 (62,5)	NA [13,77; NA]	64/186 (34,4)	122/186 (65,6)	18,46 [10,78; NA]	0,96 [0,680; 1,348]	0,8019 0,8017
Zeit bis zum UE (Monate): Übelkeit							
84/192 (43,8)	108/192 (56,2)	20,27 [11,20; NA]	65/186 (34,9)	121/186 (65,1)	26,25 [14,78; NA]	1,16 [0,837; 1,612]	0,3710 0,3715
Zeit bis zum UE (Monate): Erbrechen							
61/192 (31,8)	131/192 (68,2)	NA [39,52; NA]	30/186 (16,1)	156/186 (83,9)	42,18 [42,18; NA]	1,62 [1,038; 2,523]	0,0320 0,0336
Zeit bis zum UE (Monate): Verminderter Appetit							
18/192 (9,4)	174/192 (90,6)	NA [NA; NA]	36/186 (19,4)	150/186 (80,6)	NA [NA; NA]	0,38 [0,216; 0,681]	0,0007 0,0011
Zeit bis zum UE (Monate): Pneumonitis							
1/192 (0,5)	191/192 (99,5)	NA [NA; NA]	1/186 (0,5)	185/186 (99,5)	NA [NA; NA]	0,92 [0,057; 14,639]	0,9500 0,9499
Zeit bis zum UE (Monate): Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)							
103/192 (53,6)	89/192 (46,4)	10,05 [7,82; 12,81]	95/186 (51,1)	91/186 (48,9)	7,20 [4,30; 9,69]	0,69 [0,514; 0,919]	0,0111 0,0115
Zeit bis zum UE (Monate): Anämie							
31/192 (16,1)	161/192 (83,9)	NA [NA; NA]	17/186 (9,1)	169/186 (90,9)	NA [31,28; NA]	1,33 [0,727; 2,421]	0,3553 0,3568

Encorafenib/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir) p(Cox)
Zeit bis zum UE (Monate): Hämorrhagien (Blutungen)							
44/192 (22,9)	148/192 (77,1)	NA [NA; NA]	16/186 (8,6)	170/186 (91,4)	NA [NA; NA]	1,97 [1,101; 3,513]	0,0201 0,0224
Zeit bis zum UE (Monate): Thrombozytopenie							
3/192 (1,6)	189/192 (98,4)	NA [NA; NA]	1/186 (0,5)	185/186 (99,5)	NA [NA; NA]	2,12 [0,217; 20,630]	0,5088 0,5183
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad ≥3							
27/192 (14,1)	165/192 (85,9)	NA [NA; NA]	8/186 (4,3)	178/186 (95,7)	NA [NA; NA]	3,12 [1,411; 6,886]	0,0031 0,0049
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhte AST (Aspartat-Aminotransferase)							
17/192 (8,9)	17/192 (8,9)	17/192 (8,9)	17/192 (8,9)	17/192 (8,9)	17/192 (8,9)	17/192 (8,9)	17/192 (8,9)
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhte ALT (Alanin-Aminotransferase)							
21/192 (10,9)	171/192 (89,1)	NA [NA; NA]	14/186 (7,5)	172/186 (92,5)	NA [NA; NA]	1,32 [0,668; 2,611]	0,4227 0,4241
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum							
49/192 (25,5)	143/192 (74,5)	NA [NA; NA]	5/186 (2,7)	181/186 (97,3)	NA [NA; NA]	8,47 [3,362; 21,347]	<0,0001 0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥3							
14/192 (7,3)	178/192 (92,7)	NA [NA; NA]	0/186 (0,0)	186/186 (100,0)	NA [NA; NA]	NA [0,000; NA]	0,0023 0,9913
Zeit bis zum UE (Monate): Retinalvenenverschluss							
0/192 (0,0)	192/192 (100,0)	NA [NA; NA]	0/186 (0,0)	186/186 (100,0)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	NA NA
Zeit bis zum UE (Monate): Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie							
38/192 (19,8)	154/192 (80,2)	NA [NA; NA]	4/186 (2,2)	182/186 (97,8)	NA [NA; NA]	8,22 [2,923; 23,121]	<0,0001 0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Photosensitivitätsreaktionen							
8/192 (4,2)	184/192 (95,8)	NA [NA; NA]	57/186 (30,6)	129/186 (69,4)	NA [NA; NA]	0,10 [0,045; 0,203]	<0,0001 0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Photosensitivitätsreaktionen vom CTCAE-Grad ≥3							
1/192 (0,5)	191/192 (99,5)	NA [NA; NA]	2/186 (1,1)	184/186 (98,9)	NA [NA; NA]	0,35 [0,031; 4,130]	0,3902 0,4084
Zeit bis zum UE (Monate): Rash/Exanthem (Hautausschlag)							
66/192 (34,4)	126/192 (65,6)	NA [17,12; NA]	132/186 (71,0)	54/186 (29,0)	0,56 [0,46; 0,89]	0,22 [0,164; 0,304]	<0,0001 0,0001

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

Encorafenib/Binimetinib			Vemurafenib			Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr) p(Cox)
Zeit bis zum UE (Monate): Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad ≥ 3							
3/192 (1,6)	189/192 (98,4)	NA [NA; NA]	31/186 (16,7)	155/186 (83,3)	NA [NA; NA]	0,07 [0,019; 0,225]	<0,0001 -<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Alopezie (Haarausfall)							
27/192 (14,1)	165/192 (85,9)	NA [NA; NA]	68/186 (36,6)	118/186 (63,4)	NA [10,09; NA]	0,26 [0,164; 0,407]	<0,0001 -<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Hyperkeratose							
29/192 (15,1)	163/192 (84,9)	NA [NA; NA]	54/186 (29,0)	132/186 (71,0)	NA [NA; NA]	0,35 [0,218; 0,557]	<0,0001 -<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Kutane primäre Malignitäten*							
12/192 (6,2)	180/192 (93,8)	NA [NA; NA]	33/186 (17,7)	153/186 (82,3)	NA [36,37; NA]	0,18 [0,089; 0,382]	<0,0001 -<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad ≥ 2							
9/192 (4,7)	183/192 (95,3)	NA [NA; NA]	1/186 (0,5)	185/186 (99,5)	NA [NA; NA]	5,60 [0,692; 45,347]	0,0706 0,1062
Zeit bis zum UE (Monate): QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad ≥ 3							
1/192 (0,5)	191/192 (99,5)	NA [NA; NA]	0/186 (0,0)	186/186 (100,0)	NA [NA; NA]	NA [0,000; NA]	0,3210 0,9975
Zeit bis zum UE (Monate): Hypertension							
28/192 (14,6)	164/192 (85,4)	NA [NA; NA]	23/186 (12,4)	163/186 (87,6)	NA [NA; NA]	0,81 [0,458; 1,433]	0,4695 0,4702
Zeit bis zum UE (Monate): Arthralgie							
54/192 (28,1)	138/192 (71,9)	NA [29,21; NA]	85/186 (45,7)	101/186 (54,3)	12,58 [4,60; NA]	0,38 [0,264; 0,538]	<0,0001 -<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes							
22/192 (11,5)	170/192 (88,5)	NA [NA; NA]	3/186 (1,6)	183/186 (98,4)	NA [NA; NA]	4,38 [1,284; 14,928]	0,0104 0,0183
Zeit bis zum UE (Monate): Hypersensitivität							
3/192 (1,6)	189/192 (98,4)	NA [NA; NA]	5/186 (2,7)	181/186 (97,3)	NA [NA; NA]	0,51 [0,122; 2,162]	0,3553 0,3639
Datenschnitt 2, 07.11.2017							
*High level group term level of MedDRA „skin neoplasms malignant and unspecified“; umfasst Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, Basalzellkarzinome (neue primäre Melanom)							
KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NA: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase							

Die Ereigniszeitanalysen zeigen für die UE „Erbrechen“ (HR [95 % KI] = 1,62 [1,038; 2,523], p = 0,0336), „Hämorrhagien“ (HR [95 % KI] = 1,97 [1,101; 3,513], p = 0,0224), „Erhöhung

von Leberfunktionsabnormitäten (CTCAE ≥ 3)“ (HR [95 % KI] = 3,12 [1,411; 6,886], $p = 0,0049$), „erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum“ (HR [95 % KI] = 8,47 [3,362; 21,347], $p < 0,0001$), „Netzhautablösungen oder zentral seröse Retinopathien“ (HR [95 % KI] = 8,22 [2,923; 23,121], $p < 0,0001$) und „Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes“ (HR [95 % KI] = 4,38 [1,284; 14,928]; $p = 0,0183$) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib.

Für die UE „Pyrexie“ (HR [95 % KI] = 0,47 [0,304; 0,732]; $p = 0,0008$), „verminderter Appetit“ (HR [95 % KI] = 0,38 [0,216; 0,681], $p = 0,0011$), „Infektionen“ (HR [95 % KI] = 0,69 [0,514; 0,919], $p = 0,0115$), „Photosensitivitätsreaktionen“ (HR [95 % KI] = 0,10 [0,045; 0,203], $p < 0,0001$), „Rash/Exanthem (CTCAE ≥ 3)“ (HR [95 % KI] = 0,07 [0,019; 0,225]), „Rash/Exanthem“ (HR [95 % KI] = 0,07 [0,019; 0,225], $p < 0,0001$), „Alopezie“ (HR [95 % KI] = 0,26 [0,164; 0,407], $p < 0,0001$), „Hyperkeratose“ (HR [95 % KI] = 0,35 [0,218; 0,557], $p < 0,0001$), „kutane primäre Malignitäten“ (HR [95 % KI] = 0,18 [0,089; 0,382], $p < 0,0001$) und „Arthralgie“ (HR [95 % KI] = 0,38 [0,264; 0,538], $p < 0,0001$) liegen statistisch signifikante Vorteile für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie vor.

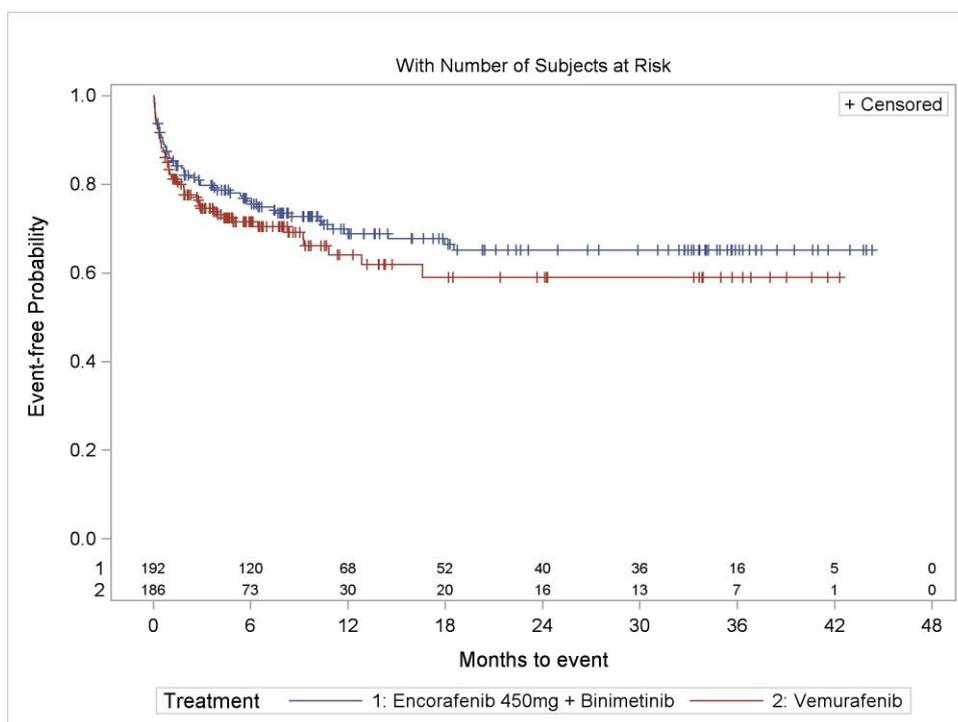


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Ermüdung“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

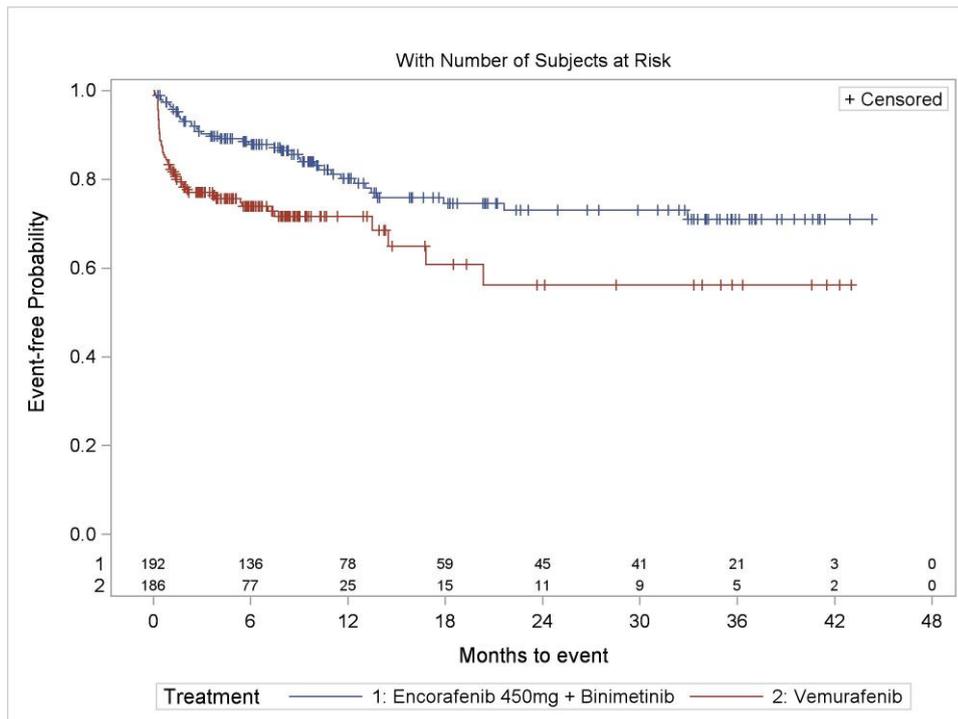


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Pyrexie (PT Fieber)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

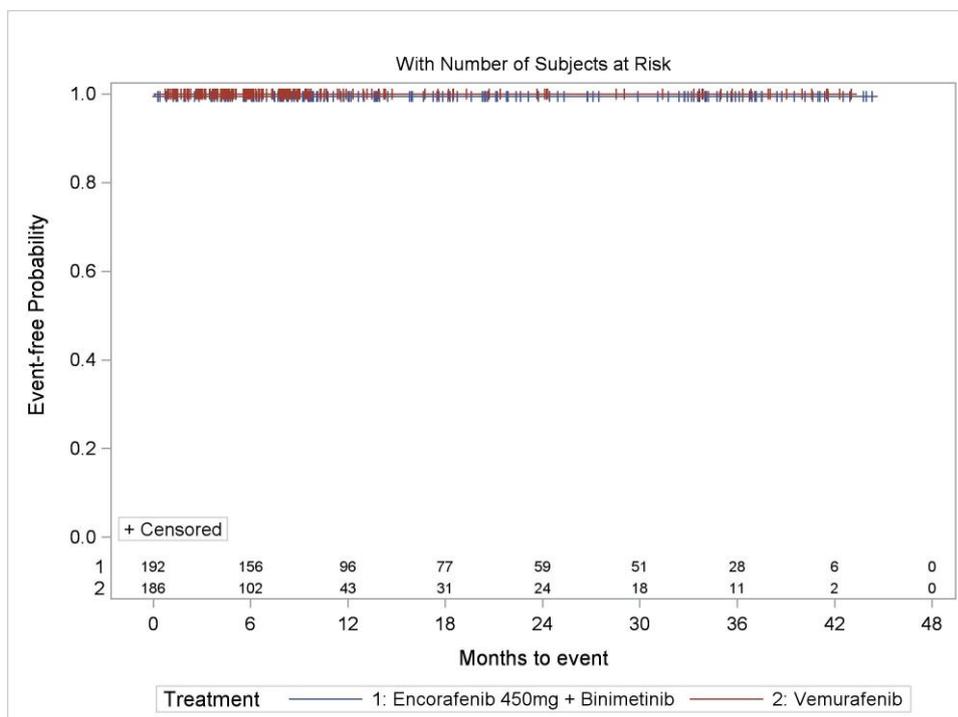


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Diarrhoe“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

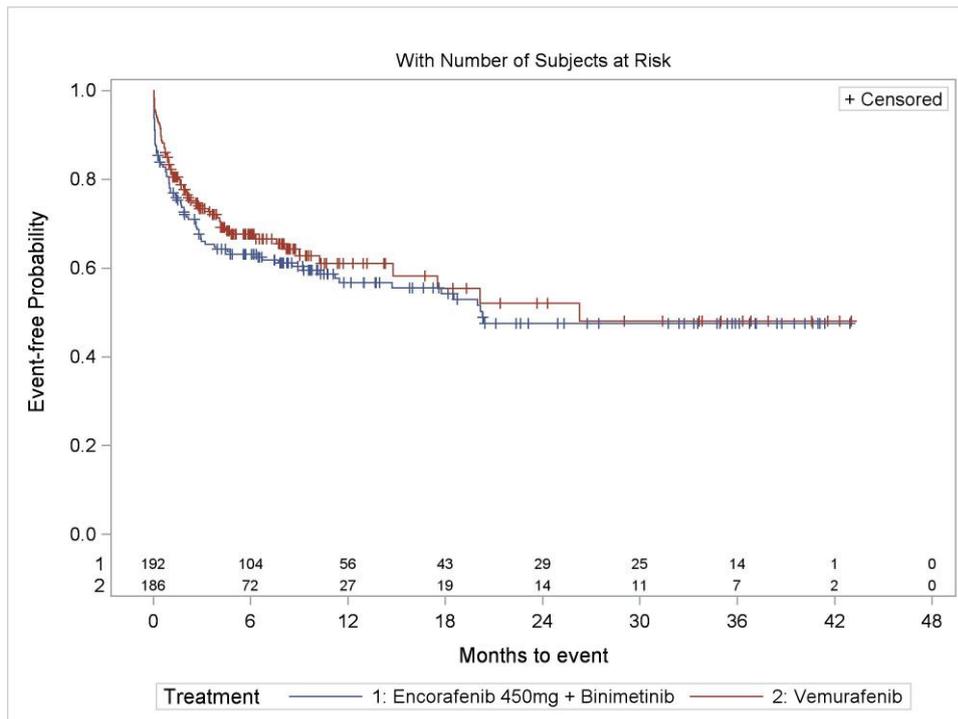


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Übelkeit“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

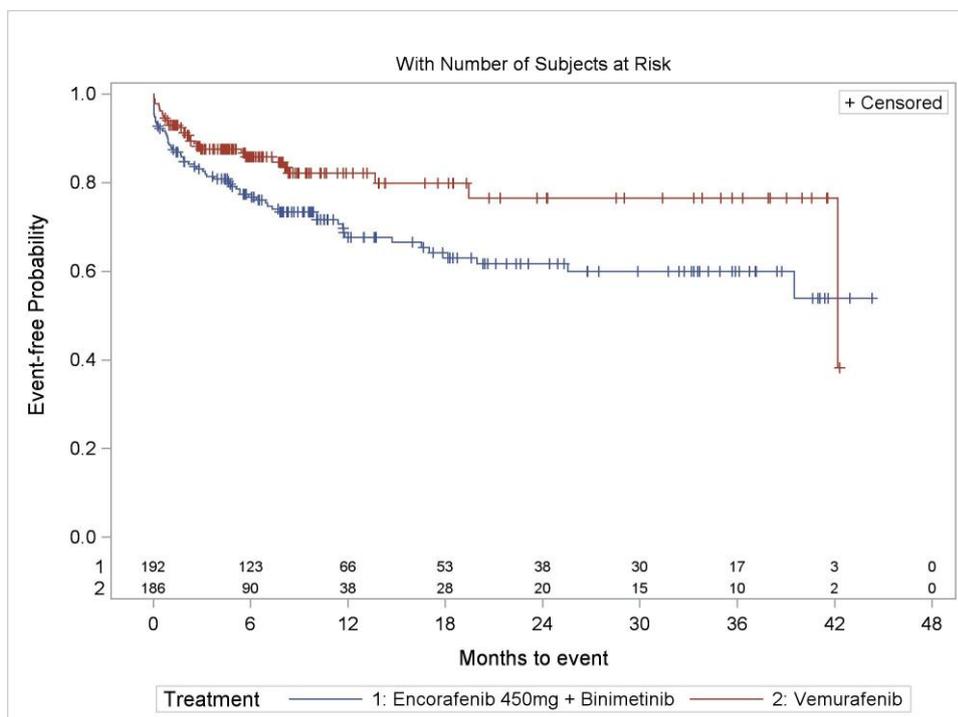


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Erbrechen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

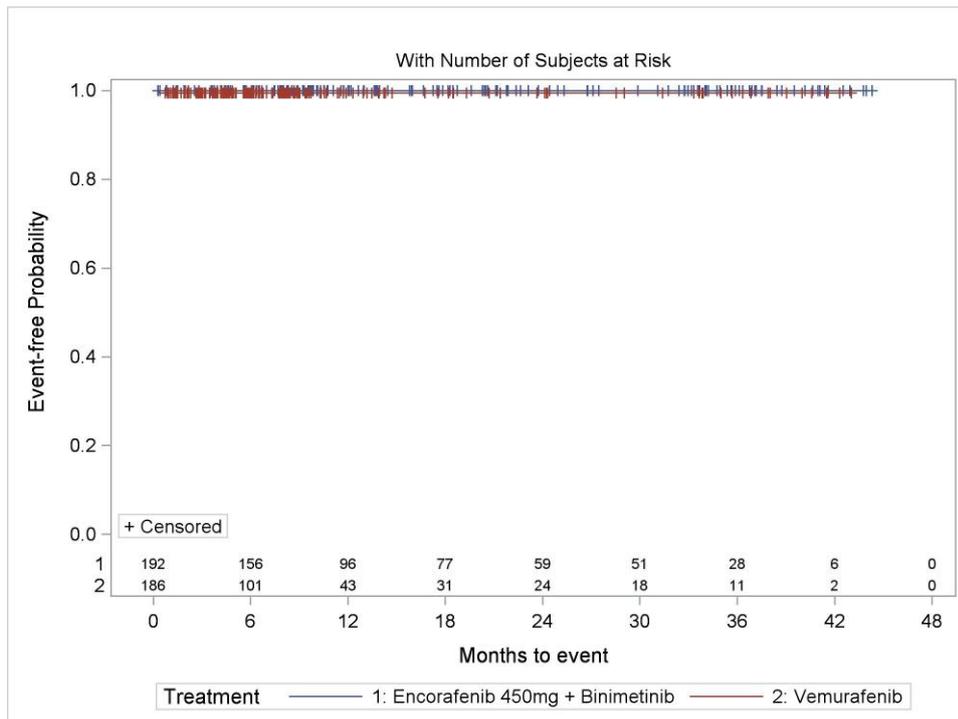


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Appetit vermindert“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

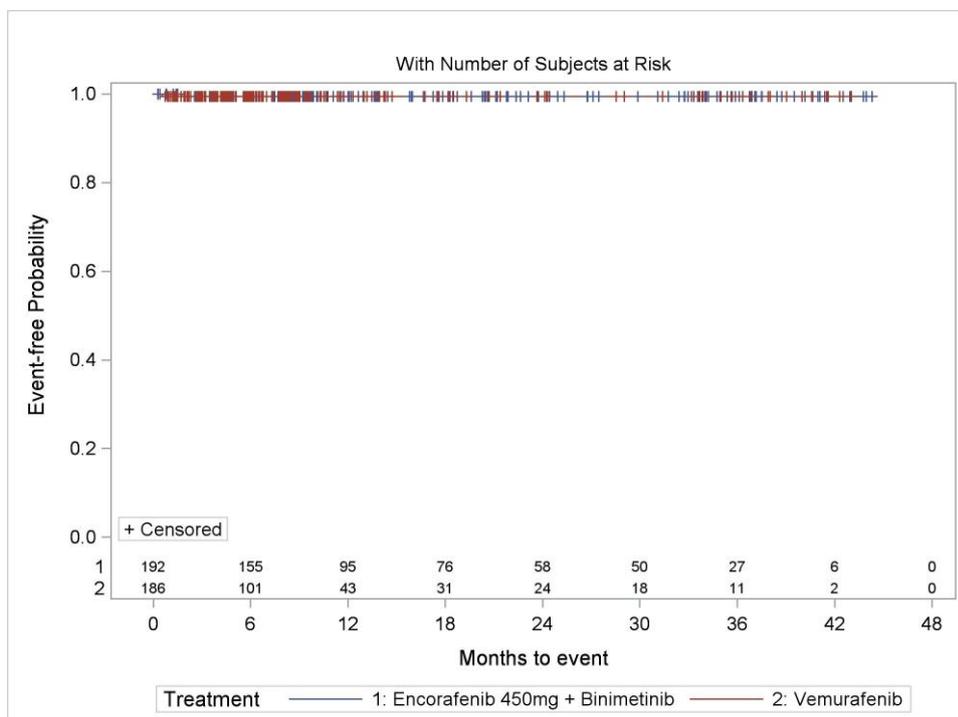


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Pneumonitis“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

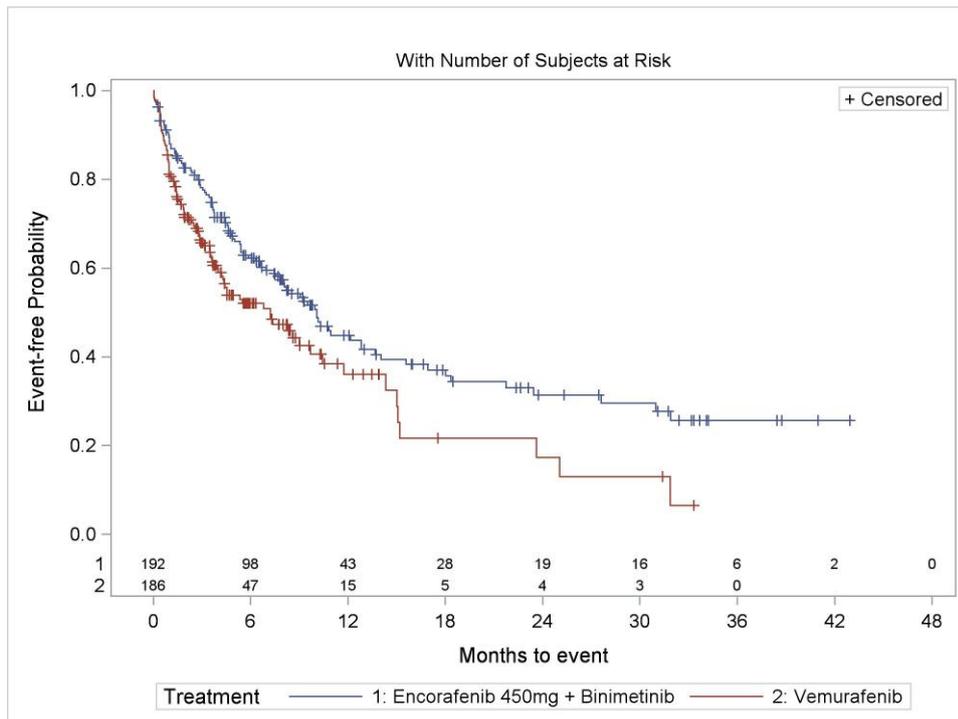


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Infektionen (SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

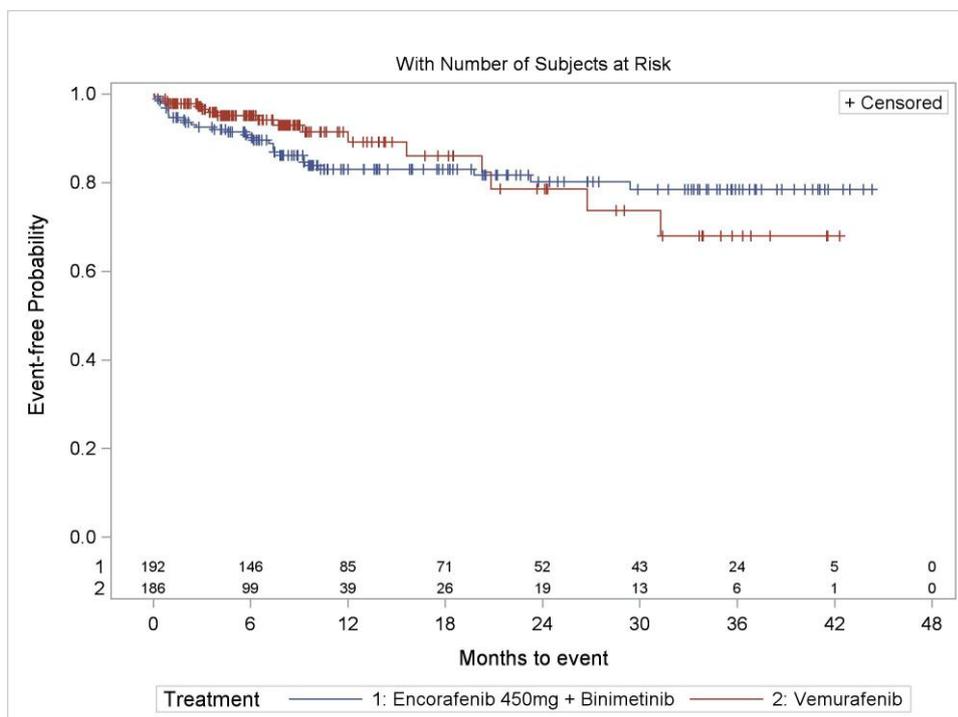


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Anämie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

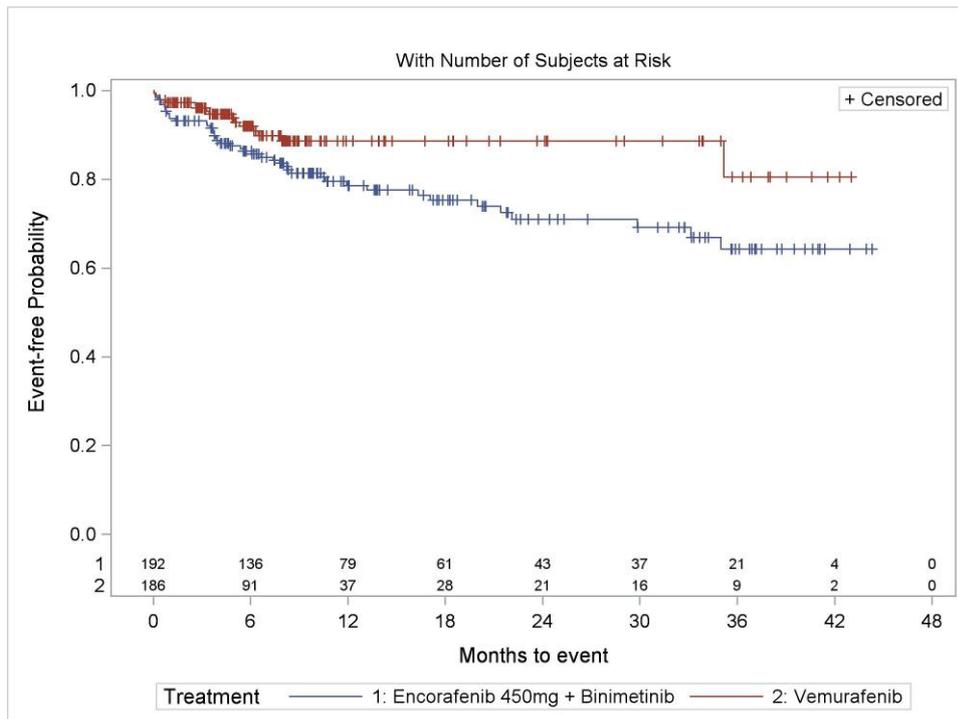


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hämorrhagien (Blutungen)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

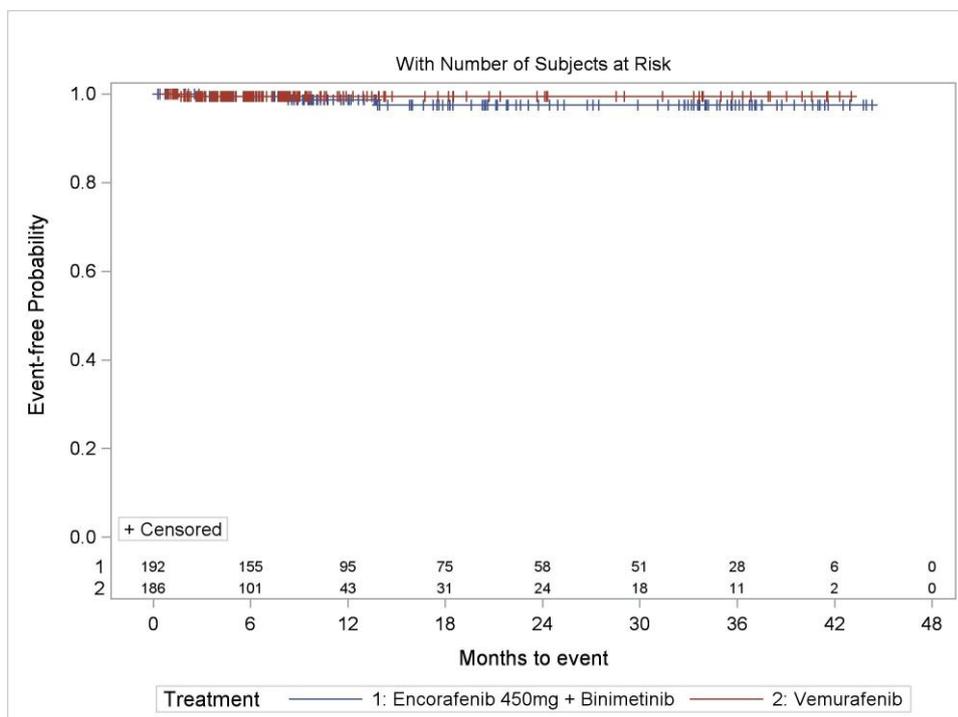


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Thrombozytopenie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

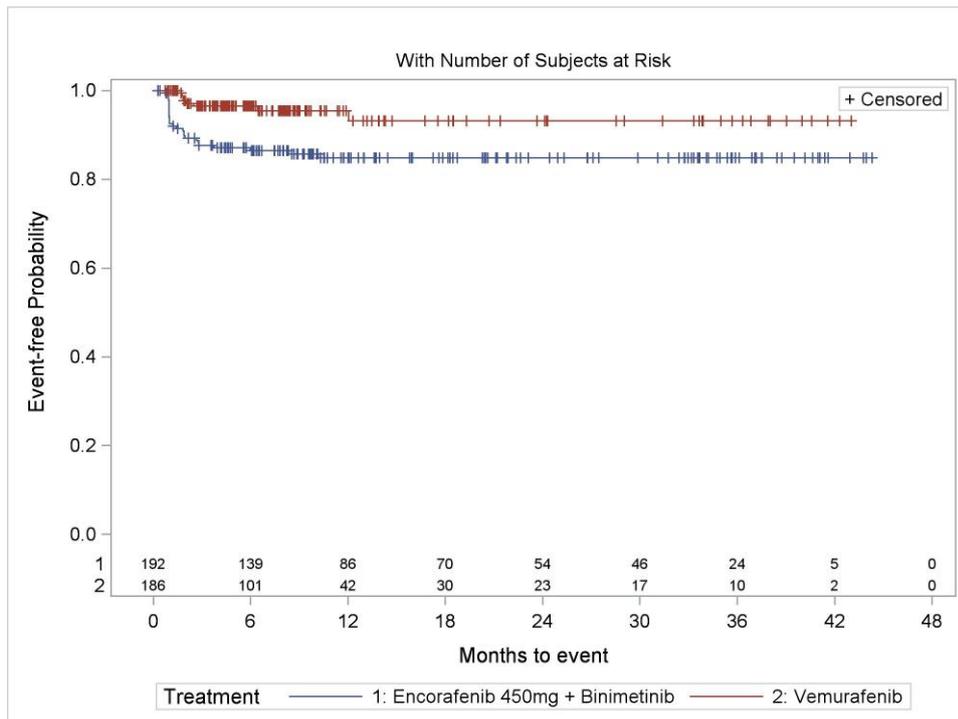


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

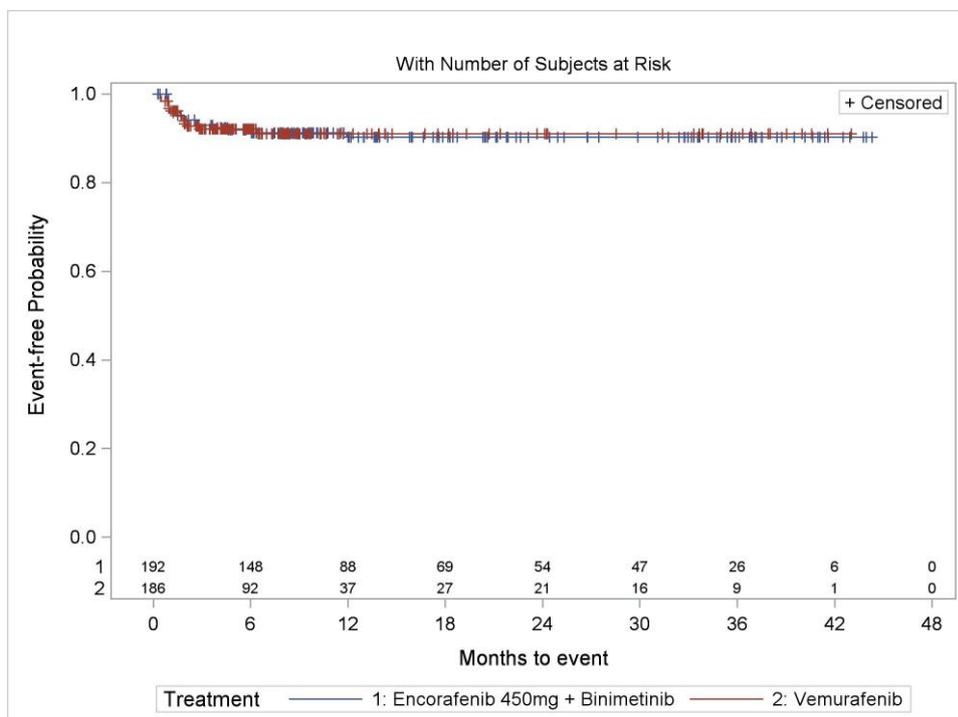


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte AST (Aspartat-Aminotransferase)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

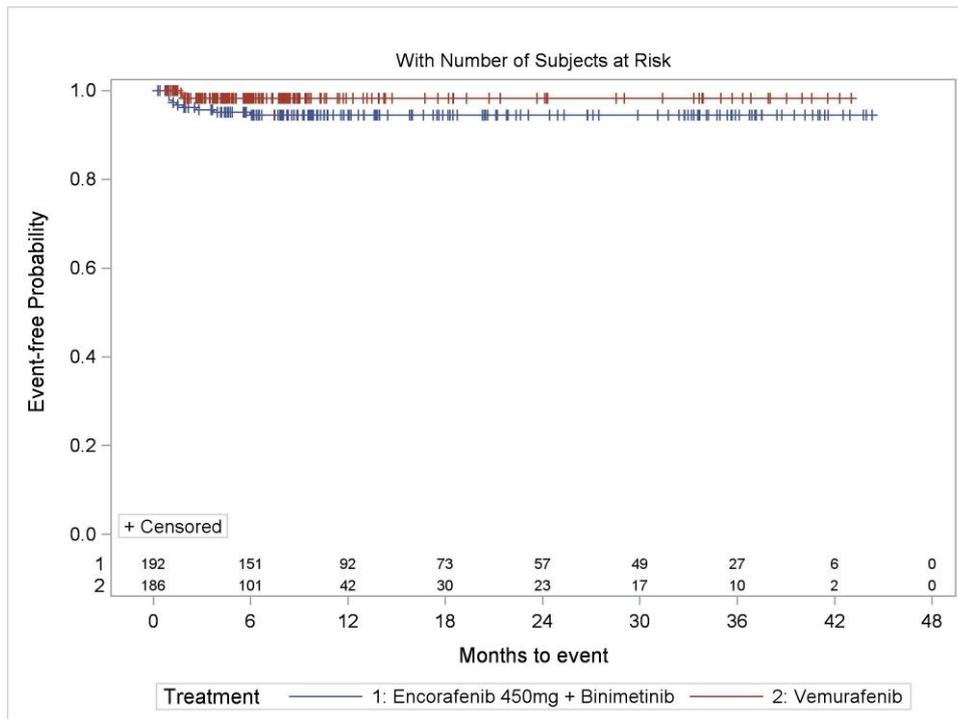


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte ALT (Alanin-Aminotransferase)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

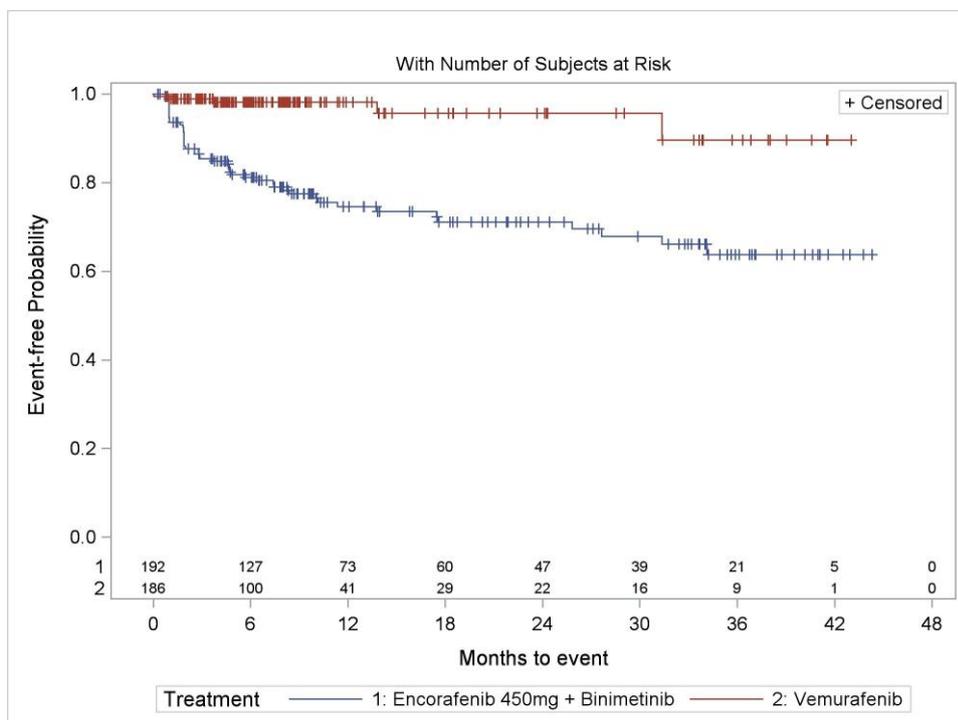


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

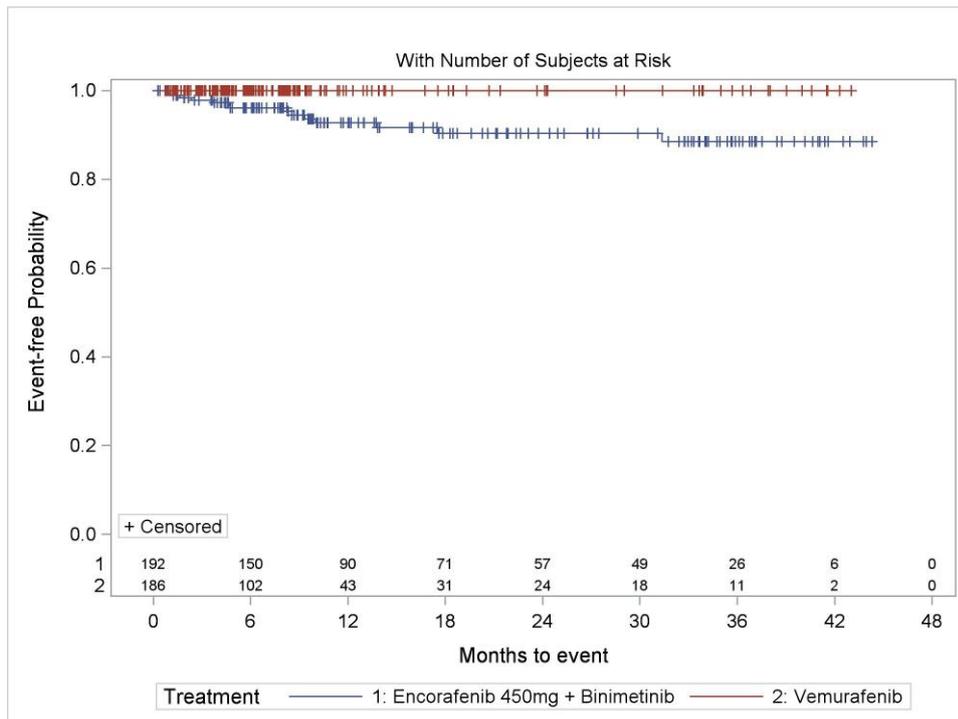


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

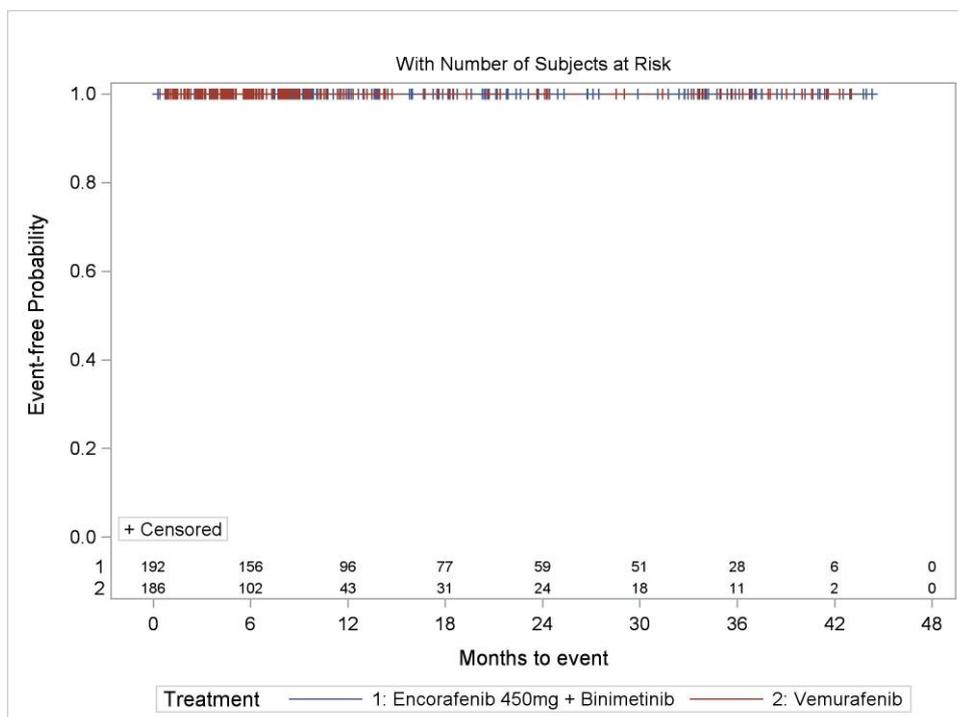


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Retinalvenenverschluss“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

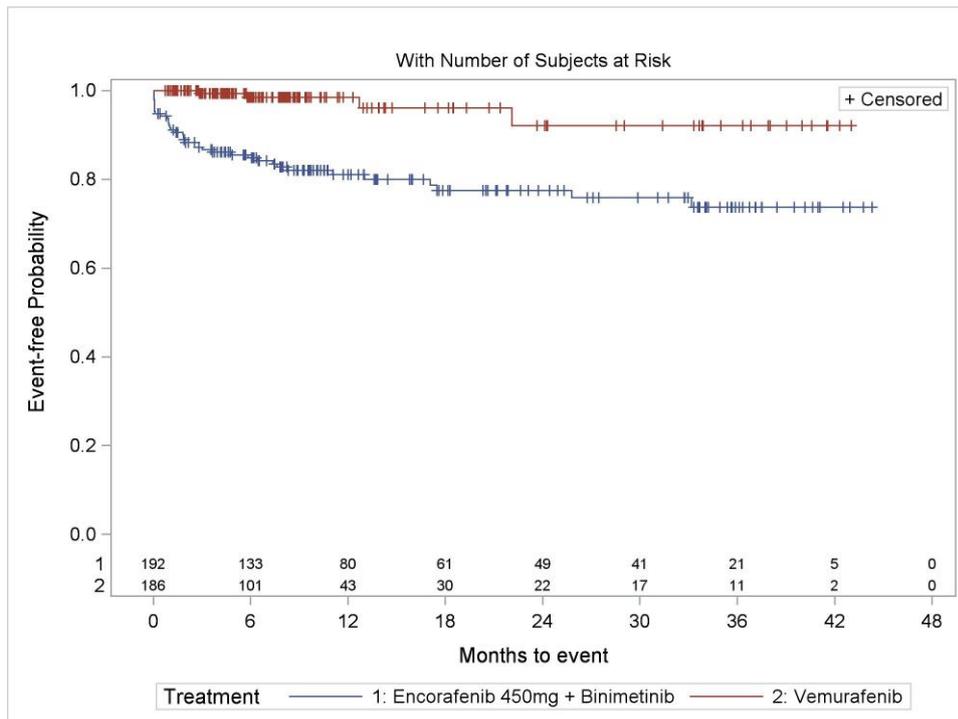


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

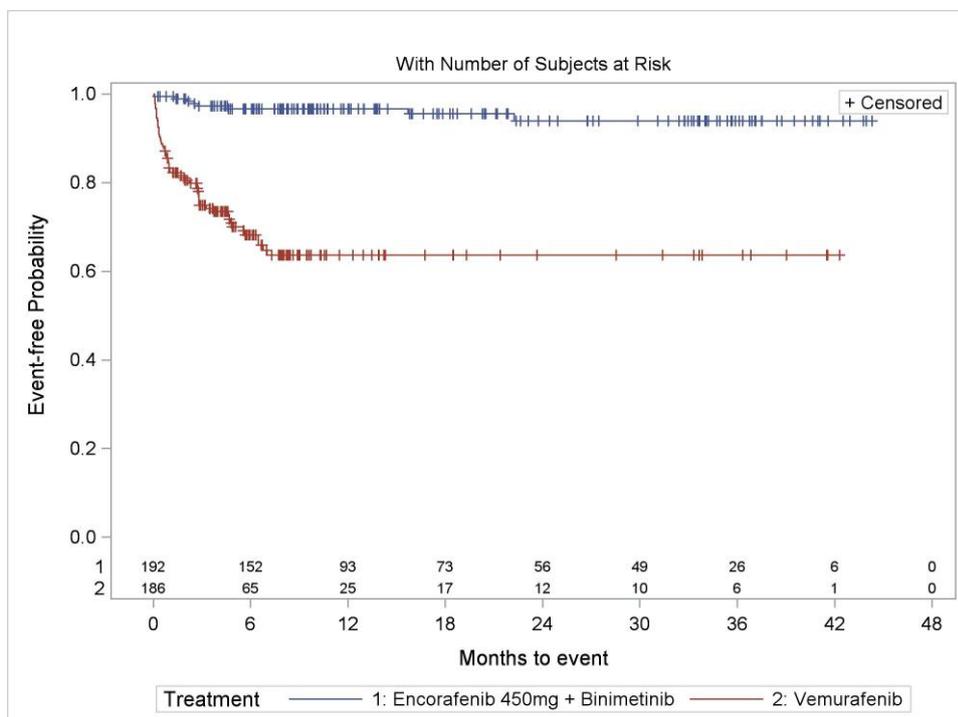


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Photosensitivitätsreaktionen“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

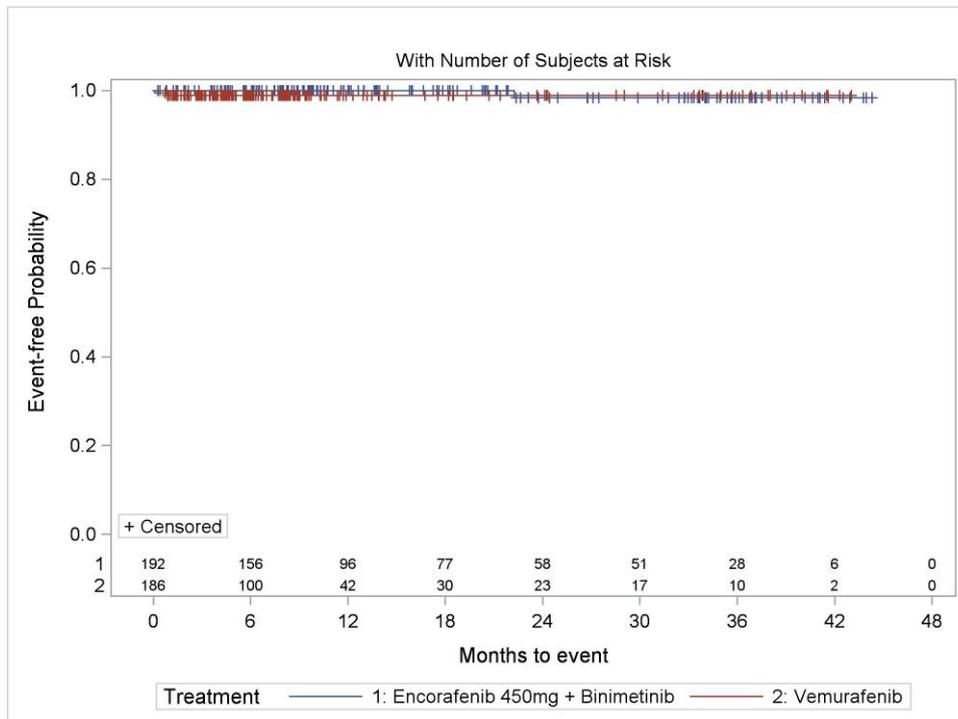


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Photosensitivitätsreaktionen vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

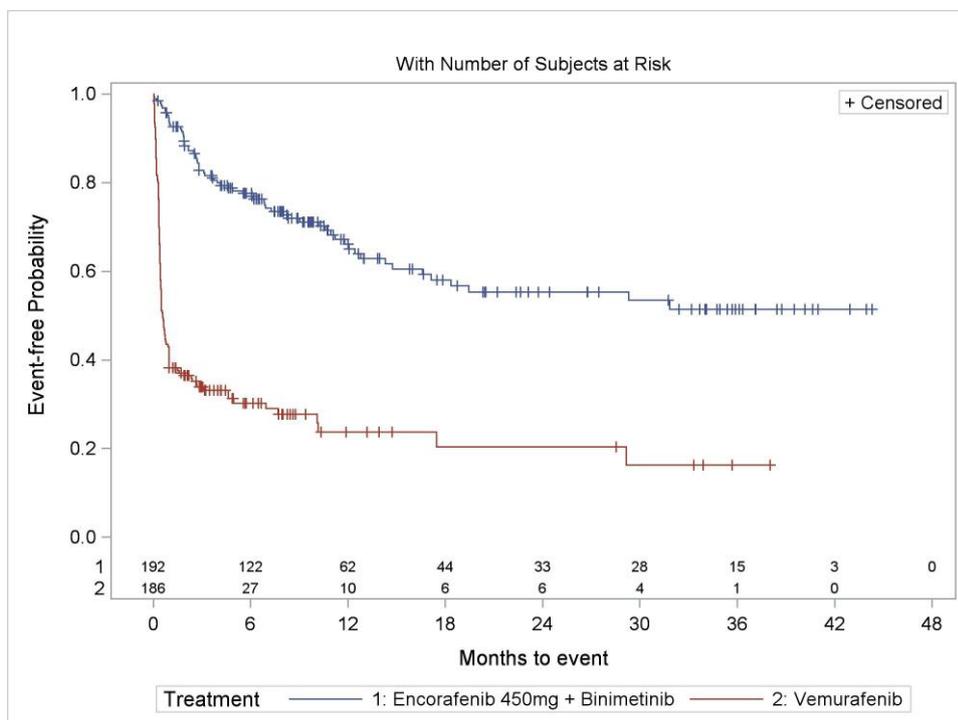


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Rash/Exanthem (Hautausschlag)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

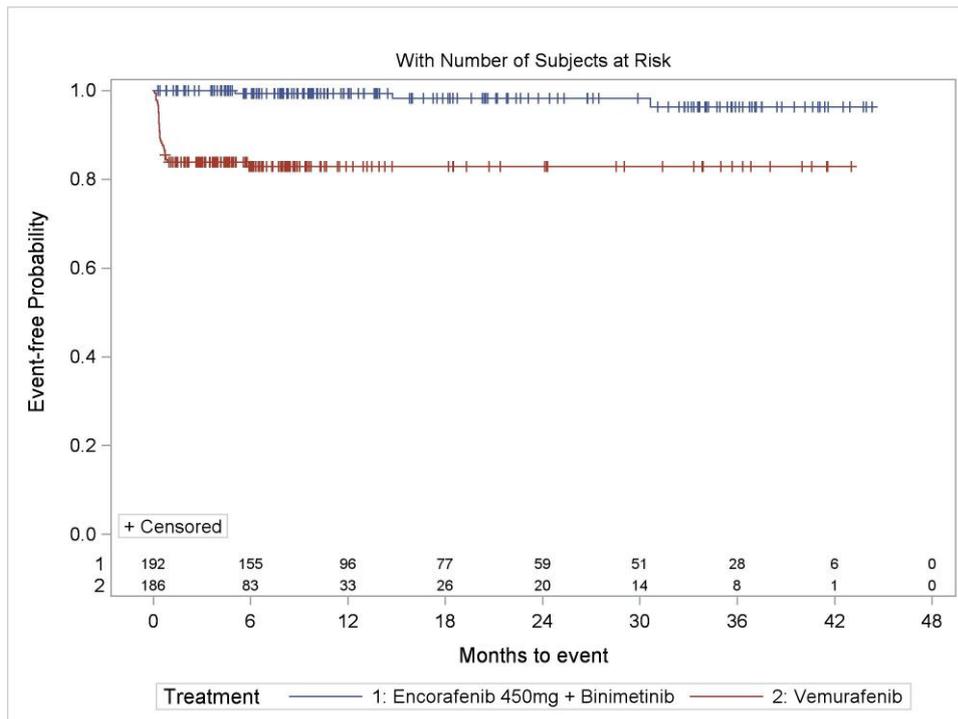


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

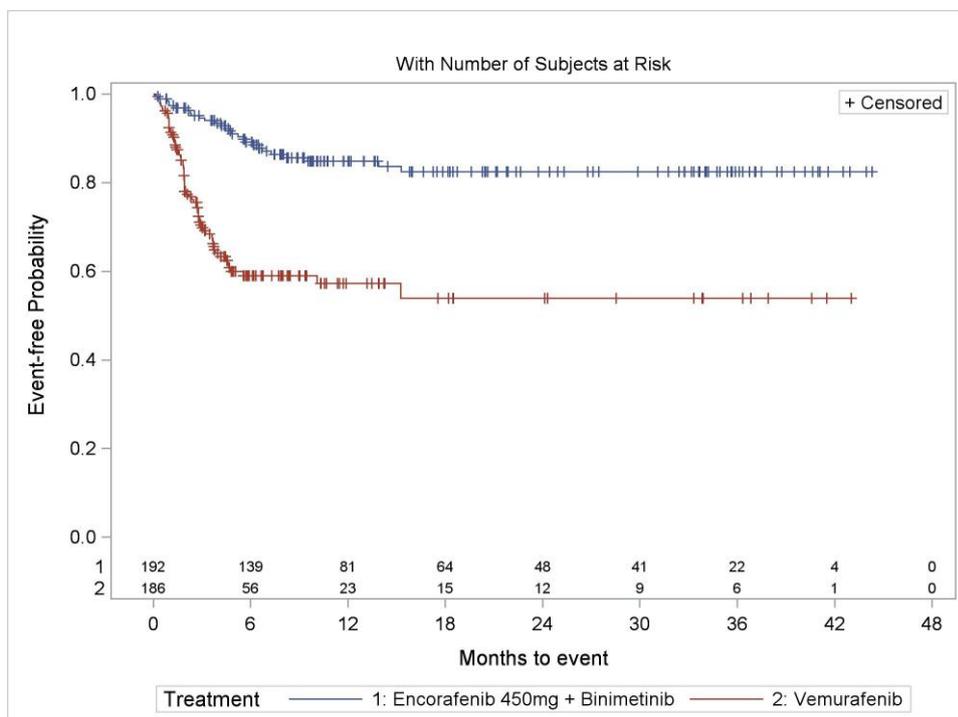


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Alopezie (Haarausfall)“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

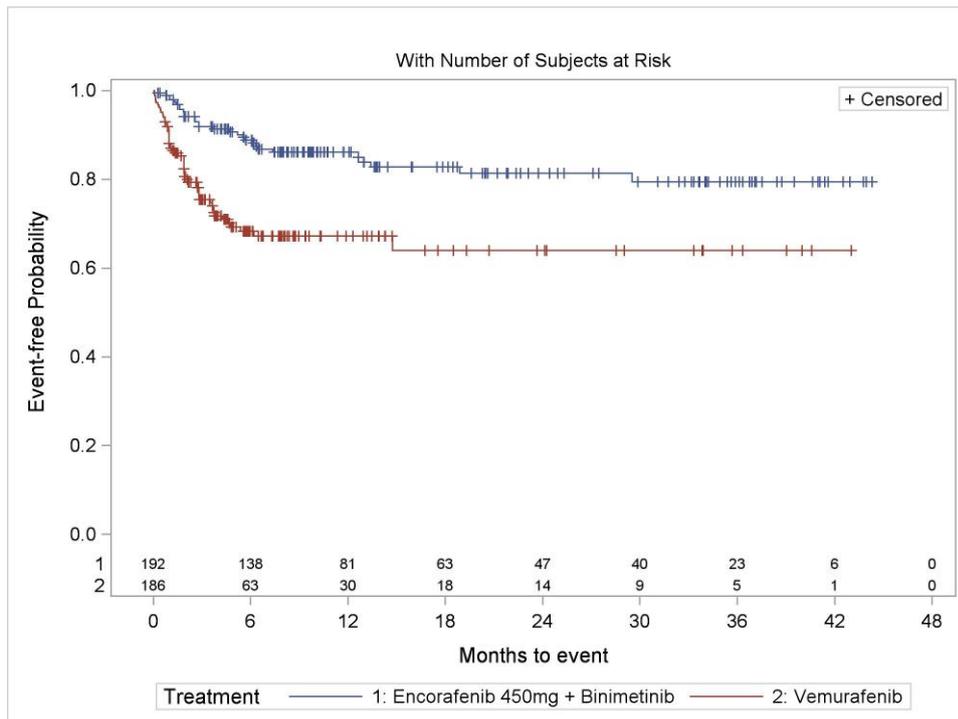


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hyperkeratose“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

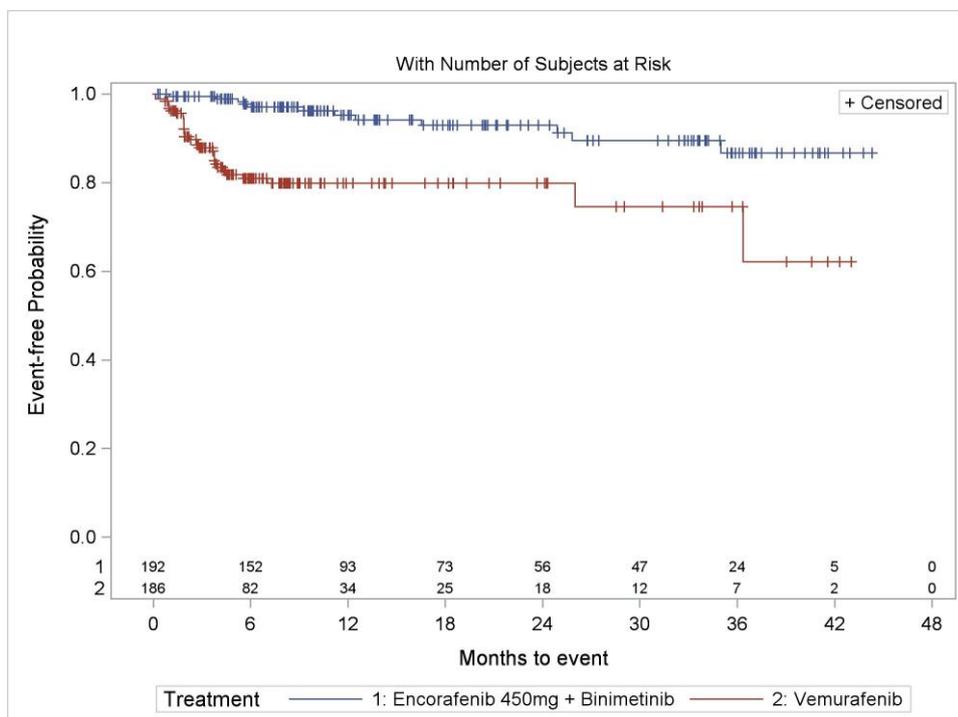


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – kutane primäre Malignitäten“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

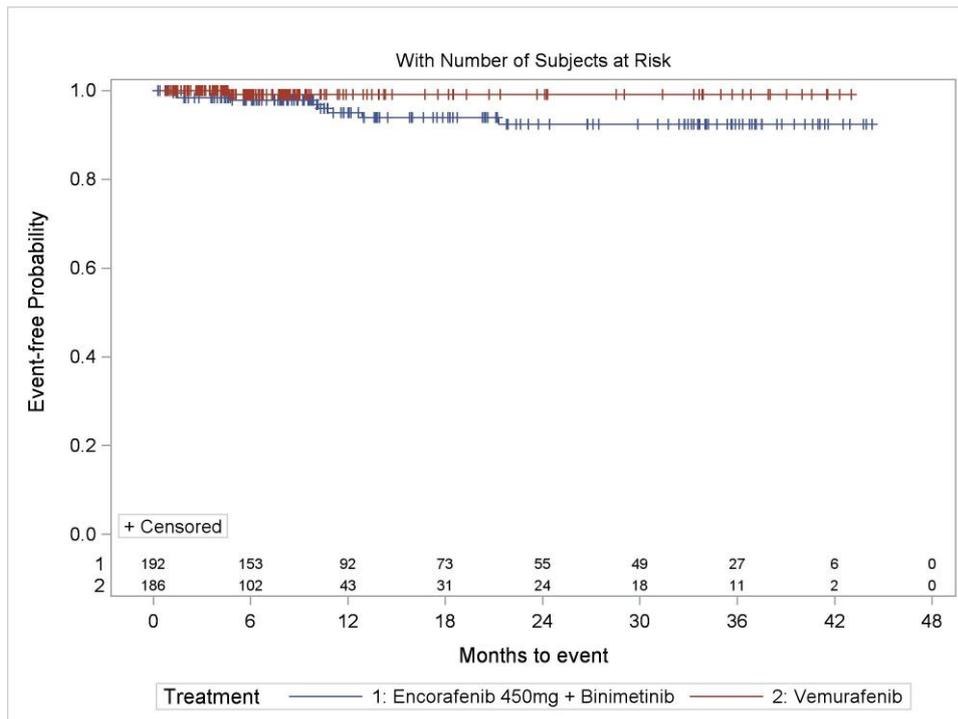


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad ≥ 2 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

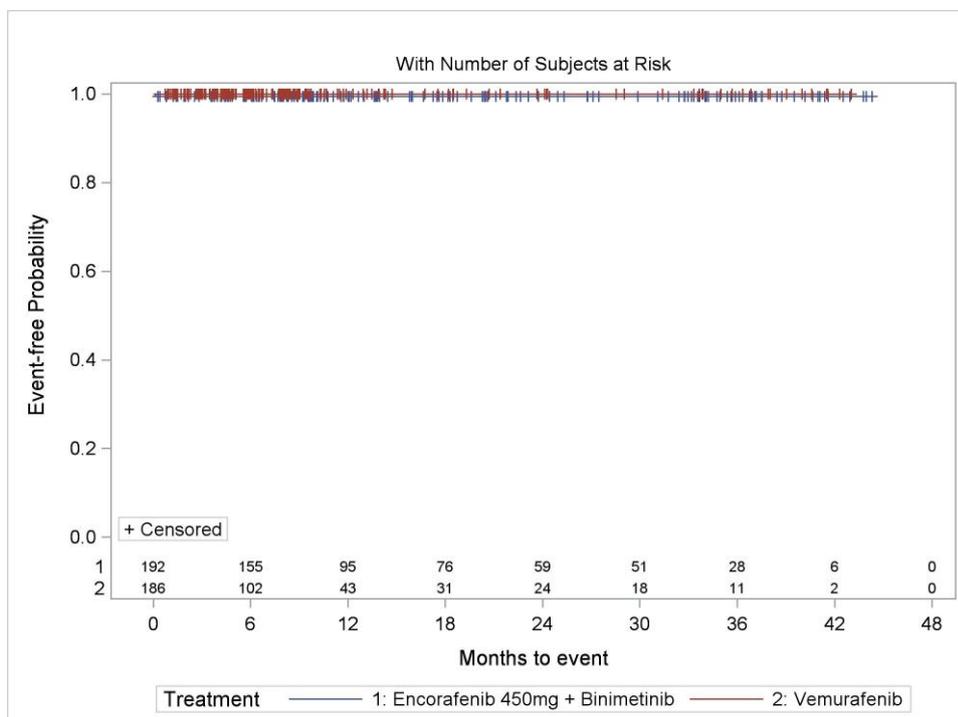


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – QTC-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad ≥ 3 “ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

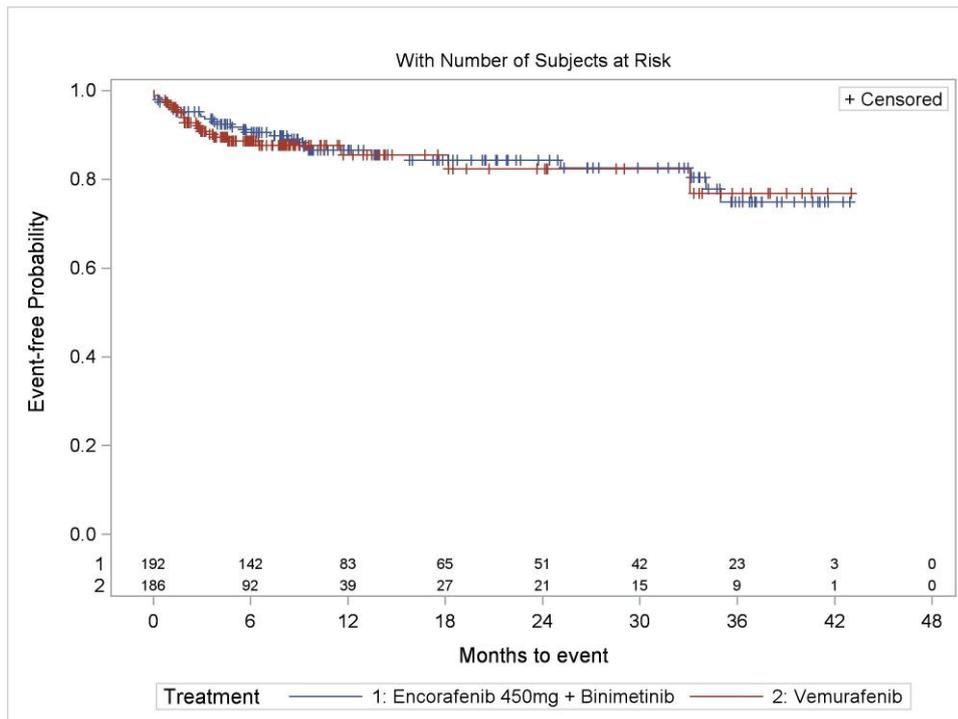


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hypertension“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

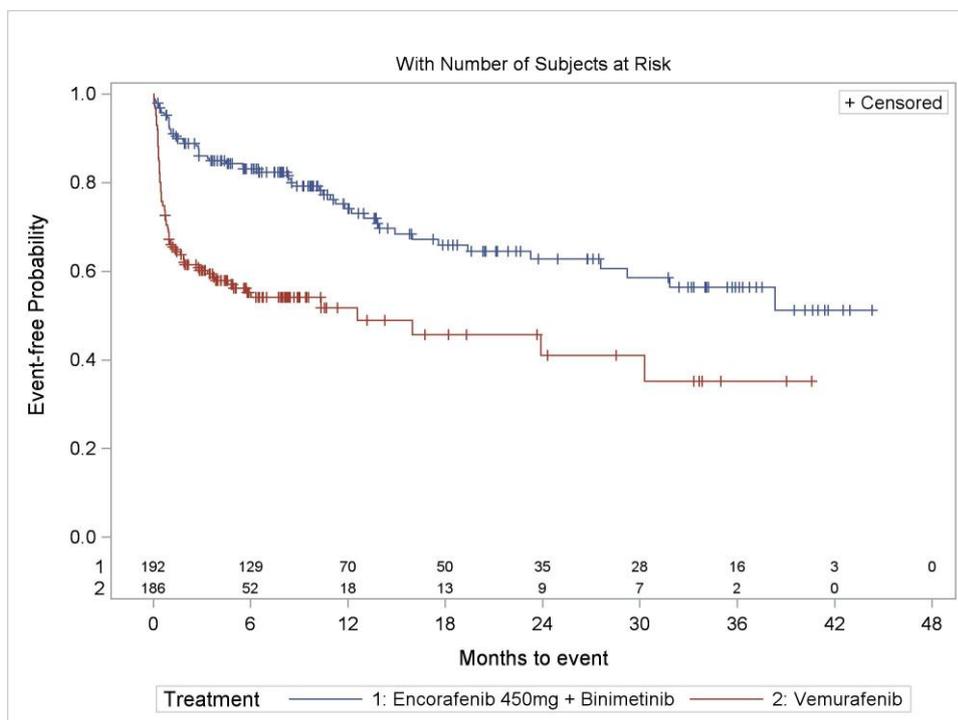


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Arthralgie“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

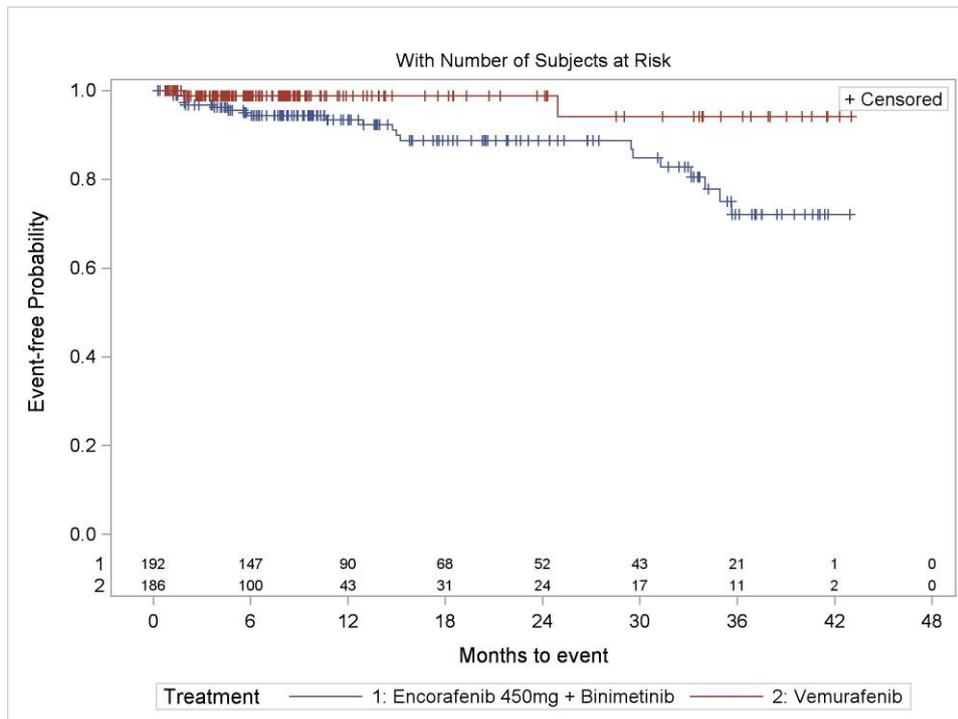


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

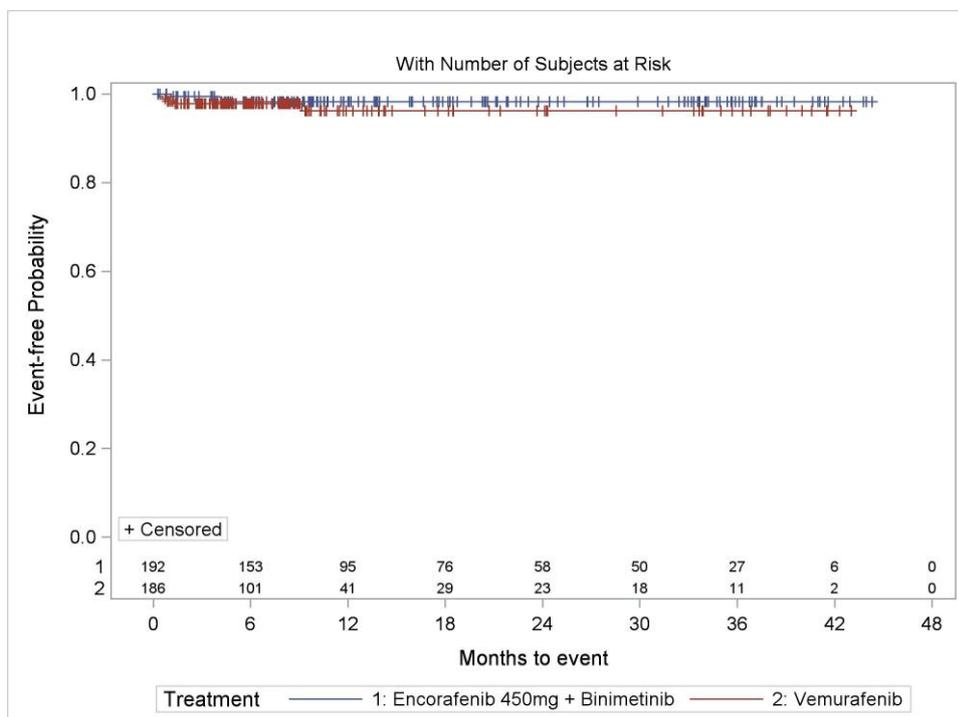


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse (Monate) – Hypersensitivität“ aus der COLUMBUS-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Datenschnitt 2, 07.11.2017.

Ergebnisse der Studie coBRIM

Für die Studie coBRIM liegen Ergebnisse für eine breite Anzahl an unerwünschten Ereignissen vor, die in Tabelle 4-96 dargestellt sind.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse (Monate)“ aus RCT (coBRIM)

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir)
Zeit bis zum UE (Monate): Ermüdung							
85/247 (34,4)	162/247 (65,6)	k.A.	80/246 (32,5)	166/246 (67,5)	k.A.	1,06 [0,78; 1,44]	0,7147
Zeit bis zum UE (Monate): Pyrexie							
69/247 (27,9)	178/247 (72,1)	k.A.	56/246 (22,8)	190/246 (77,2)	k.A.	1,18 [0,83; 1,68]	0,3567
Zeit bis zum UE (Monate): Diarrhoe							
148/247 (59,9)	99/247 (40,1)	k.A.	76/246 (30,9)	170/246 (69,1)	k.A.	2,60 [1,97; 3,44]	<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Übelkeit							
102/247 (41,3)	145/247 (58,7)	k.A.	62/246 (25,2)	184/246 (74,8)	k.A.	1,80 [1,31; 2,47]	0,0002
Zeit bis zum UE (Monate): Erbrechen							
60/247 (24,3)	187/247 (75,7)	k.A.	31/246 (12,6)	215/246 (87,4)	k.A.	2,03 [1,32; 3,13]	0,0011
Zeit bis zum UE (Monate): Verminderter Appetit							
46/247 (18,6)	201/247 (81,4)	k.A.	50/246 (20,3)	196/246 (79,7)	k.A.	0,90 [0,61; 1,35]	0,6233
Zeit bis zum UE (Monate): Pneumonitis							
4/247 (1,6)	243/247 (98,4)	k.A.	1/246 (0,4)	245/246 (99,6)	k.A.	3,51 [0,39; 31,56]	0,2315
Zeit bis zum UE (Monate): Infektionen							
46/247 (18,6)	201/247 (81,4)	k.A.	50/246 (20,3)	196/246 (79,7)	k.A.	0,90 [0,61; 1,35]	0,6233
Zeit bis zum UE (Monate): Anämie							
32/247 (13,0)	215/247 (87,0)	k.A.	20/246 (8,1)	226/246 (91,9)	k.A.	1,51 [0,86; 2,65]	0,1431
Zeit bis zum UE (Monate): Hämorrhagien							
32/247 (13,0)	215/247 (87,0)	k.A.	18/246 (7,3)	228/246 (92,7)	k.A.	1,56 [0,88; 2,79]	0,1263

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

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(Ir)
Zeit bis zum UE (Monate): Thrombozytopenie							
10/247 (4,0)	237/247 (96,0)	k.A.	3/246 (1,2)	243/246 (98,8)	k.A.	3,26 [0,90; 11,85]	0,0576
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad ≥3							
53/247 (21,5)	194/247 (78,5)	k.A.	36/246 (14,6)	210/246 (85,4)	k.A.	1,46 [0,96; 2,23]	0,0771
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum							
80/247 (32,4)	167/247 (67,6)	k.A.	7/246 (2,8)	239/246 (97,2)	k.A.	13,03 [6,01; 28,22]	<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥3							
28/247 (11,3)	219/247 (88,7)	k.A.	1/246 (0,4)	235/246 (99,6)	k.A.	28,50 [3,88; 209,49]	<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhte ALT (Alanin-Aminotransferase)							
61/247 (24,7)	186/247 (75,3)	k.A.	44/246 (17,9)	202/246 (82,1)	k.A.	1,41 [0,96; 2,08]	0,0807
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhte AST (Aspartat-Aminotransferase)							
58/247 (23,5)	189/247 (76,5)	k.A.	31/246 (12,6)	215/246 (87,4)	k.A.	1,93 [1,24; 2,98]	0,0026
Zeit bis zum UE (Monate): Retinalvenenverschluss							
1/247 (0,4)	246/247 (99,6)	k.A.	1/246 (0,4)	245/246 (99,6)	k.A.	0,89 [0,06; 14,29]	0,9332
Zeit bis zum UE (Monate): Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie							
63/247 (25,5)	184/247 (74,5)	k.A.	7/246 (2,8)	239/246 (97,2)	k.A.	9,72 [4,45; 21,23]	<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Photosensitivitätsreaktionen							
82/247 (33,2)	165/247 (66,8)	k.A.	45/246 (18,3)	201/246 (81,7)	k.A.	1,84 [1,28; 2,65]	0,0008
Zeit bis zum UE (Monate): Photosensitivitätsreaktionen vom CTCAE-Grad ≥3							
9/247 (3,6)	238/247 (96,4)	k.A.	0/246 (0)	246/246 (100)	k.A.	NA [NA; NA]	0,0033
Zeit bis zum UE (Monate): Rash/Exanthem (Hautausschlag)							
98/247 (39,7)	149/247 (60,3)	k.A.	94/246 (38,2)	152/246 (61,8)	k.A.	1,01 [0,76; 1,34]	0,9273
Zeit bis zum UE (Monate): Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad ≥3							
40/247 (16,2)	207/247 (83,8)	k.A.	40/246 (16,3)	206/246 (83,7)	k.A.	1,01 [0,65; 1,56]	0,9807

Vemurafenib/Cobimetinib			Vemurafenib			Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	zensierte Patienten n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)
Zeit bis zum UE (Monate): Alopezie (Haarausfall)							
37/247 (15,0)	210/247 (85,0)	k.A.	73/246 (29,7)	173/246 (70,3)	k.A.	0,41 [0,28; 0,61]	<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Hyperkeratose							
27/247 (10,9)	220/247 (89,1)	k.A.	75/246 (30,5)	171/246 (69,5)	k.A.	0,28 [0,18; 0,44]	<0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): kutane primäre Malignitäten*							
26/247 (10,5)	221/247 (89,5)	k.A.	53/246 (21,5)	193/246 (78,5)	k.A.	0,40 [0,25; 0,65]	0,0001
Zeit bis zum UE (Monate): Nicht-kutanes Neoplasma**							
2/247 (0,8)	245/247 (99,2)	k.A.	2/246 (0,8)	244/246 (99,2)	k.A.	0,83 [0,12; 5,92]	0,8542
Zeit bis zum UE (Monate): Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad ≥ 2							
21/247 (8,5)	226/247 (91,5)	k.A.	9/246 (3,7)	237/246 (96,3)	k.A.	2,08 [0,95; 4,55]	0,0608
Zeit bis zum UE (Monate): QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad ≥ 3							
4/247 (1,6)	243/247 (98,4)	k.A.	4/246 (1,6)	242/246 (98,4)	k.A.	0,97 [0,24; 3,87]	0,9619
Zeit bis zum UE (Monate): Hypertension							
39/247 (15,8)	208/247 (84,2)	k.A.	20/246 (8,1)	226/246 (91,9)	k.A.	1,88 [1,09; 3,22]	0,0199
Zeit bis zum UE (Monate): Arthralgie							
89/247 (36,0)	158/247 (64,0)	k.A.	99/246 (40,2)	147/246 (59,8)	k.A.	0,77 [0,58; 1,03]	0,0789
Zeit bis zum UE (Monate): Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes							
11/247 (4,5)	236/247 (95,5)	k.A.	3/246 (1,2)	243/246 (98,8)	k.A.	3,25 [0,90; 11,68]	0,0564
Zeit bis zum UE (Monate): Hypersensitivität							
6/247 (2,4)	241/247 (97,6)	k.A.	2/246 (0,8)	244/246 (99,2)	k.A.	2,67 [0,54; 13,31]	0,2113
Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25] Datenschnitt 2, 19.09.2014 *High level group term level of MedDRA „skin neoplasms malignant and unspecified“; umfasst Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, Basalzellkarzinome (neue primäre Melanom) **Da nicht genau nachvollziehbar ist, welche UE hier zusammengefasst wurden, kann dieses UE vom besonderen Interesse nicht für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden. KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(Cox): p-Wert des Cox Modells; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; NA: nicht berechenbar; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase							

Für die coBRIM-Studie liegen im Nutzendossier zu Cobimetinib keine Kaplan-Meier-Kurven für diesen Endpunkt vor.

Für die UE „Diarrhoe“ (HR [95 % KI] = 2,60 [1,97; 3,44], $p < 0,0001$), „Übelkeit“ (HR [95 % KI] = 1,80 [1,31; 2,47], $p = 0,0002$), „Erbrechen“ (HR [95 % KI] = 2,03 [1,32; 3,13], $p = 0,0011$), „Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR [95 % KI] = 28,50 [3,88; 209,49], $p < 0,0001$), „erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum“ (HR [95 % KI] = 13,03 [6,01; 28,22], $p < 0,0001$), „erhöhte AST“ (HR [95 % KI] = 1,93 [1,24; 2,98], $p = 0,0026$), „Netzhautablösung oder zentral seröse Retinopathie“ (HR [95 % KI] = 9,72 [4,45; 21,23], $p < 0,0001$), „Photosensitivität (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (HR [95 % KI] = NA [NA; NA]; $p = 0,0033$), „Photosensitivitätsreaktionen“ (HR [95 % KI] = 1,84 [1,28; 2,65], $p = 0,0008$) und „Hypertension“ (HR [95 % KI] = 1,88 [1,09; 3,22], $p = 0,0199$) ergeben die Ereigniszeitanalysen statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Vemurafenib/Cobimetinib.

Für die UE „Alopezie“ (HR [95 % KI] = 0,41 [0,28; 0,61], $p < 0,0001$), „Hyperkeratose“ (HR [95 % KI] = 0,28 [0,18; 0,44], $p < 0,0001$) und „kutane primäre Malignitäten“ (HR [95 % KI] = 0,40 [0,25; 0,65], $p = 0,0001$) ist ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Vemurafenib/Cobimetinib erkennbar.

Vergleich von COLUMBUS und coBRIM

Der unmittelbare Vergleich des Brückenkomparsators Vemurafenib der Studien COLUMBUS und coBRIM ist für den Endpunkt „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse“ nicht möglich, da in der coBRIM-Studie die mediane Zeit bis zum Ereignis nicht angegeben wird. Die Betrachtung der Einzelergebnisse zeigt jedoch trotz der unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Vemurafenib-Armen zumeist sehr ähnliche Ereignisraten für die jeweiligen UE unter Behandlung mit Vemurafenib.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

4.3.2.1.3.1.9.5 Indirekter Vergleich: Gesamtraten UE

In den Studien COLUMBUS und coBRIM wurden die Gesamtraten der UE dargestellt und die Zeit bis zum ersten Ereignis berechnet. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs der Ereigniszeitanalysen sind in Tabelle 4-97 abgebildet.

Tabelle 4-97: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für den Endpunkt „Zeit bis zum UE“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib ^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib ^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Zeit bis zum UE			
HR [95 % KI]	0,73 [0,59; 0,91]	1,11 [0,93; 1,33]	0,66 [0,50; 0,88]
Zeit bis zum SUE			
HR [95 % KI]	0,65 [0,47; 0,91]	1,27 [0,91; 1,75]	0,51 [0,32; 0,82]
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte			
HR [95 % KI]	0,62 [0,37; 1,03]	1,71 [0,99; 2,94]	0,36 [0,17; 0,76]
Zeit bis zum UE vom CTCAE-Grad ≥ 3			
HR [95 % KI]	0,63 [0,48; 0,81]	1,30 [1,04; 1,61]	0,48 [0,34; 0,68]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017 b: Datenschnitt 2, 19.09.2014 KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis			

Der indirekte Vergleich zeigt einen signifikanten Vorteil für Encorafenib/Binimetinib bezüglich der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (HR [95 % KI] = 0,66 [0,50; 0,88]), des ersten SUE (HR [95 % KI] = 0,51 [0,32; 0,82]), des UE, das zum Therapieabbruch führt (HR [95 % KI] = 0,36 [0,17; 0,76]) und des schweren UE (CTCAE ≥ 3) (HR [95 % KI] = 0,48 [0,34; 0,68]).

Für coBRIM wurden die UE nicht gesondert nach PT und nur in zwei Fällen nach SOC (Infektionen und parasitäre Erkrankungen; Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)) abgebildet, sodass ein indirekter Vergleich auf dieser Ebene nur eingeschränkt durchgeführt werden kann. Aus Gründen der Transparenz wurden für COLUMBUS in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1.9.2 und 4.3.2.1.3.1.9.3 alle UE nach SOC und nach den häufigsten UE (≥ 10 %) auf PT-Ebene im Vergleich zu Vemurafenib dargestellt.

Nachfolgend wird der indirekte Vergleich zwischen den beiden Studien für die beiden o.g. SOC sowie für die im Rahmen des Cobimetinib-Nutzenbewertungsverfahrens (D-196) für Vemurafenib/Cobimetinib beschriebenen UE von besonderem Interesse dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teil-

nehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.9.6 Indirekter Vergleich: Jegliches UE nach SOC

Tabelle 4-98: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Endpunkte „Zeit bis zum UE nach SOC“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib ^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib ^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
HR	0,69	1,13	0,61
[95 % KI]	[0,51; 0,92]	[0,86; 1,48]	[0,41; 0,91]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
HR	0,32	0,41	0,77
[95 % KI]	[0,22; 0,45]	[0,30; 0,56]	[0,48; 1,24]
a: Datenschnitt 2, 07.11.2017 b: Datenschnitt 2, 19.09.2014 KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio, SOC: MedDRA <i>System Organ Class</i> (Systemorganklassen)			

Der indirekte Vergleich zeigt einen signifikanten Vorteil für Encorafenib/Binimetinib bezüglich der Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (HR [95 % KI] = 0,61 [0,41; 0,91]).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.3.1.9.7 Indirekter Vergleich: UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-99: Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Endpunkte „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse“; Encorafenib/Binimetinib vs. Cobimetinib/Vemurafenib

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Zeit bis zum UE (Monate): Ermüdung			
HR	0,78	1,06	0,74
[95 % KI]	[0,54; 1,14]	[0,78; 1,44]	[0,45; 1,20]
Zeit bis zum UE (Monate): Pyrexie/Fieber			
HR	0,47	1,18	0,40
[95 % KI]	[0,30; 0,73]	[0,83; 1,68]	[0,23; 0,70]
Zeit bis zum UE (Monate): Diarrhoe			
HR	0,96	2,60	0,37
[95 % KI]	[0,68; 1,35]	[1,97; 3,44]	[0,24; 0,57]
Zeit bis zum UE (Monate): Übelkeit			
HR	1,16	1,80	0,65
[95 % KI]	[0,84; 1,61]	[1,31; 2,47]	[0,41; 1,02]
Zeit bis zum UE (Monate): Erbrechen			
HR	1,62	2,03	0,80
[95 % KI]	[1,04; 2,52]	[1,32; 3,13]	[0,43; 1,48]
Zeit bis zum UE (Monate): Verminderter Appetit			
HR	0,38	0,90	0,43
[95 % KI]	[0,22; 0,68]	[0,61; 1,35]	[0,21; 0,86]
Zeit bis zum UE (Monate): Pneumonitis			
HR	0,92	3,51	0,26
[95 % KI]	[0,06; 14,64]	[0,39; 31,56]	[0,01; 8,97]
Zeit bis zum UE (Monate): Anämie			
HR	1,33	1,51	0,88
[95 % KI]	[0,73; 2,42]	[0,86; 2,65]	[0,39; 2,00]
Zeit bis zum UE (Monate): (Blutungen)			
HR	1,97	1,56	1,26
[95 % KI]	[1,10; 3,51]	[0,88; 2,79]	[0,56; 2,86]
Zeit bis zum UE (Monate): Thrombozytopenie			
HR	2,12	3,26	0,65
[95 % KI]	[0,22; 20,63]	[0,90; 11,85]	[0,05; 8,89]
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhungen in Leberfunktionsabnormitäten vom CTCAE-Grad ≥ 3			
HR	3,12	1,46	2,13
[95 % KI]	[1,41; 6,89]	[0,96; 2,23]	[0,87; 5,24]
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum			
HR	8,47	13,03	0,65
[95 % KI]	[3,36; 21,35]	[6,01; 28,22]	[0,19; 2,17]
Zeit bis zum UE (Monate): Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum vom CTCAE-Grad ≥ 3			
HR	NA	28,50	NA
[95 % KI]	[0,00; NA]	[3,88; 209,49]	

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

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Zeit bis zum UE (Monate): Alanin-Aminotransferase erhöht			
HR	1,32	1,41	0,94
[95 % KI]	[0,67; 2,61]	[0,96; 2,08]	[0,43; 2,05]
Zeit bis zum UE (Monate): Aspartat-Aminotransferase erhöht			
HR	0,95	1,93	0,49
[95 % KI]	[0,47; 1,92]	[1,24; 2,98]	[0,21; 1,13]
Zeit bis zum UE (Monate): Retinalvenenverschluss			
HR	NA	0,89	NA
[95 % KI]		[0,06; 14,29]	
Zeit bis zum UE (Monate): Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie			
HR	8,22	9,72	0,85
[95 % KI]	[2,92; 23,12]	[4,45; 21,23]	[0,23; 3,09]
Zeit bis zum UE (Monate): Photosensitivitätsreaktionen			
HR	0,10	1,84	0,05
[95 % KI]	[0,05; 0,20]	[1,28; 2,65]	[0,02; 0,12]
Zeit bis zum UE (Monate): Photosensitivität vom CTCAE-Grad ≥ 3			
HR	0,35	NA	NA
[95 % KI]	[0,03; 4,13]		
Zeit bis zum UE (Monate): Rash/Exanthem (Hautausschlag)			
HR	0,22	1,01	0,22
[95 % KI]	[0,16; 0,30]	[0,76; 1,34]	[0,15; 0,34]
Zeit bis zum UE (Monate): Rash/Exanthem (Hautausschlag) vom CTCAE-Grad ≥ 3			
HR	0,07	1,01	0,07
[95 % KI]	[0,02; 0,23]	[0,65; 1,56]	[0,02; 0,24]
Zeit bis zum UE (Monate): Alopezie			
HR	0,26	0,41	0,63
[95 % KI]	[0,16; 0,41]	[0,28; 0,61]	[0,35; 1,14]
Zeit bis zum UE (Monate): Hyperkeratose			
HR	0,35	0,28	1,24
[95 % KI]	[0,22; 0,56]	[0,18; 0,44]	[0,65; 2,38]
Zeit bis zum UE (Monate): Kutane primäre Malignitäten*			
HR	0,18	0,40	0,46
[95 % KI]	[0,09; 0,38]	[0,25; 0,65]	[0,19; 1,11]
Zeit bis zum UE (Monate): Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion vom CTCAE-Grad ≥ 2			
HR	5,60	2,08	2,69
[95 % KI]	[0,69; 45,35]	[0,95; 4,55]	[0,29; 25,13]
Zeit bis zum UE (Monate): QTc-Intervall-Verlängerung vom CTCAE-Grad ≥ 3			
HR	NA	0,97	NA
[95 % KI]	[0,00; NA]	[0,24; 3,87]	
Zeit bis zum UE (Monate): Hypertension			
HR	0,81	1,88	0,43
[95 % KI]	[0,46; 1,43]	[1,09; 3,22]	[0,20; 0,95]

	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib^a	Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib^b	Encorafenib/Binimetinib vs. Vemurafenib/Cobimetinib
Zeit bis zum UE (Monate): Arthralgie			
HR [95 % KI]	0,38 [0,26; 0,54]	0,77 [0,58; 1,03]	0,49 [0,31; 0,77]
Zeit bis zum UE (Monate): Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes			
HR [95 % KI]	4,38 [1,28; 14,93]	3,25 [0,90; 11,68]	1,35 [0,23; 7,94]
Zeit bis zum UE (Monate): Hypersensitivität			
HR [95 % KI]	0,51 [0,12; 2,16]	2,67 [0,54; 13,31]	0,19 [0,02; 1,66]
a: Datenschnitt 07.11.2017 b: Datenschnitt 19.09.2014 *High level group term level of MedDRA „skin neoplasms malignant and unspecified“; umfasst Plattenepithelkarzinome, Keratoakanthome, Basalzellkarzinome (neue primäre Melanom) CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; NA: nicht berechenbar; UE: Unerwünschtes Ereignis			

Der indirekte Vergleich der UE von besonderem Interesse zeigt einen signifikanten Behandlungsunterschied für insgesamt acht Ereignisse zugunsten von Encorafenib/Binimetinib: Fieber/Pyrexie (HR [95 % KI] = 0,40 [0,23; 0,70]), Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,37 [0,24; 0,57]), verminderter Appetit (HR [95 % KI] = 0,43 [0,21; 0,86]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95 % KI] = 0,05 [0,02; 0,12]), Rash/Exanthem CTCAE ≥ 3 (HR [95 % KI] = 0,07 [0,02; 0,24]), Rash/Exanthem (HR [95 % KI] = 0,22 [0,15; 0,34]), Hypertension (HR [95 % KI] = 0,43 [0,20; 0,95]) und Arthralgie (HR [95 % KI] = 0,49 [0,31; 0,77]). Signifikante Unterschied zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib wurden nicht beobachtet.

Insbesondere Pyrexie, Photosensitivität und Rash/Exanthem sind bedeutende und teilweise schwere Nebenwirkungen der Vergleichstherapie und werden bei Encorafenib/Binimetinib vergleichsweise selten beobachtet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und rund 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Die Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die berichteten adjuvanten und Erstlinien-Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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.

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

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

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

Für die Ableitung eines Zusatznutzens im Rahmen dieses Dossiers ist nur der mittels des Brückenkomparators Vemurafenib adjustierte indirekte Vergleich von Encorafenib/Binimetinib (COLUMBUS-Studie) mit Vemurafenib/Cobimetinib (coBRIM) relevant. Nur für COLUMBUS können Subgruppenanalysen *post hoc* nachberechnet werden, wohingegen für die Analysen von coBRIM auf dessen Nutzendossier zurückgegriffen werden muss [25].

Es werden zunächst die Subgruppenanalysen von COLUMBUS dargestellt (Interaktionstests siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.1 und Ergebnisse siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.2). Im Anschluss werden die Subgruppenanalysen beschrieben, die bei coBRIM durchgeführt worden sind (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.3). Im darauf folgenden Abschnitt werden die Interaktions-p-Werte für diejenigen Subgruppen und Endpunkte von COLUMBUS dargestellt, die im Nutzendossier zu Cobimetinib ebenfalls analysiert worden sind, und für eine umfassende Vergleichbarkeit der Studien *post hoc* für COLUMBUS nachberechnet wurden (Interaktionstests siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.4 und Ergebnisse siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.2.5). Die Darstellung von Subgruppenanalysen, die in COLUMBUS durchgeführt worden sind, in coBRIM jedoch nicht berechnet wurden, ist nicht möglich, da die Rohdaten für coBRIM nicht vorliegen. In Abschnitt 4.3.2.1.3.2.7 folgt eine Zusammenfassung der Subgruppenanalysen.

Nach dem Methodenpapier Version 5.0 des IQWiG wird ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis berücksichtigt und als möglicher Hinweis für einen Unterschied zwischen den Sub-

gruppen betrachtet. Die Darstellung von Subgruppenergebnissen erfolgt unter vorangestellter Berücksichtigung der Interaktionstests. Es werden nur dann die Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn der p-Wert des Interaktionstests kleiner als 0,05 ist.

4.3.2.1.3.2.1 Ergebnisse der Studie COLUMBUS - Interaktionstests

Die folgenden Subgruppenanalysen wurden *a priori* im statistischen Analyseplan von COLUMBUS für die Wirksamkeitsendpunkte PFS (zentrales Review) und OS definiert (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-100: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) für die Endpunkte PFS und OS (präspezifizierten Subgruppenanalysen COLUMBUS)

Subgruppe \ Endpunkt	PFS, zentral	OS
AJCC Stadium (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b//IVM1c)	0,4090	0,4606
ECOG PS (0/1)	0,7023	0,2888
Vorherige Erstlinien-Immuntherapie (ja/nein)	0,6539	0,6791
Vorherige adjuvante Immuntherapie (ja/nein)	0,3653	0,2783
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K)	0,1479	0,1140
Japanische Subgruppe (ja/nein)	0,5166	0,7797
Alter (<65/≥65 Jahre)	0,3085	0,6318
Rasse (Kaukasier/Nicht-Kaukasier)	0,8806	0,4389
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,0870	0,4481
LDH-Kategorie (erhöht/normal)	0,0702	0,0317
Hirismetastasen zu Baseline (ja/nein)	0,3424	0,4712
Region (Nordamerika/Europa (inkl. Russland)/ Australien/Andere)	0,7579	0,8065
Anzahl der involvierten Organe zu Baseline (≤2/≥3)	0,7580	0,6305
Ort des Primärtumors (Melanom der Haut/unbekannt)	0,9727	0,9994
Datenschnitt 2, 07.11.2017		
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; BRAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B; LDH: Laktatdehydrogenase		

Für die Wirksamkeitsendpunkte OS und PFS wurden jeweils 14 Interaktionstests durchgeführt. Es liegt ein Hinweis auf eine Interaktion bezüglich des untersuchten Effektmodifikators „LDH-Kategorie“ für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. Die Ergebnisse dieser Subgruppe sind in Abschnitt 4.3.2.1.3.2.2 dargestellt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Interaktionstest für die gemäß Verfahrensordnung des G-BA geforderten Subgruppen Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung für alle patientenrelevanten Endpunkte von COLUMBUS dargestellt (Tabelle 4-101). Diese wurden für die Dossiererstellung *post hoc* berechnet.

Tabelle 4-101: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) für jeden Endpunkt bezüglich der Subgruppen Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung (Metastasierung) für COLUMBUS

Subgruppe \ Endpunkt	Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m/w)	Region ^a (Nordamerika/ Europa/ Australien/ andere)	AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b//IVM1c)
Gesamtüberleben	0,6318	0,4481	0,8065	0,4606
Progressionsfreies Überleben (zentrales Review)	0,3085	0,0870	0,7579	0,4090
Tumoransprechen – Bestätigte Gesamtansprechrate (zentrales Review)	0,5870	0,1523	0,2037	0,0700
Tumoransprechen – Dauer des bestätigten Ansprechens (zentrales Review)	0,3399	0,8484	0,8800	0,4936
Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigt + unbe- stätigt; zentrales Review)	0,2652	0,2484	0,3013	0,0401
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)				
Fatigue	0,8992	0,3075	0,1954	0,3779
Übelkeit und Erbrechen	0,7924	0,1117	0,2823	0,3214
Schmerz	0,2748	0,0177	0,2293	0,2413
Atemnot	0,1751	0,0176	0,3110	0,8470
Schlaflosigkeit	0,8304	0,0376	0,2420	0,2095
Appetitverlust	0,0919	0,4855	0,4522	0,9754
Obstipation	0,7161	0,9080	0,0300	0,1370
Diarrhoe	0,3547	0,3645	0,2463	0,0636
Finanzielle Schwierigkeiten	0,2251	0,5345	0,8707	0,3464
Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)	0,0525	0,5527	0,0824	0,0220
Gesundheitsbezogene Lebens- qualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)				
Körperliche Funktion	0,1610	0,2641	0,1786	0,7478
Rollenfunktion	0,0664	0,2179	0,0847	0,5092
Emotionale Funktion	0,6803	0,4932	0,9487	0,9335
Kognitive Funktion	0,6359	0,0632	0,6268	0,4222

Subgruppe \ Endpunkt	Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (m/w)	Region ^a (Nordamerika/ Europa/ Australien/ andere)	AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b//IVM1c)
Soziale Funktion	0,7856	0,0816	0,5952	0,0637
Globaler Gesundheitszustand	0,9882	0,6653	0,3307	0,5422
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)				
Indexscore	0,0752	0,0250	0,6169	0,9834
Körperliches Wohlbefinden	0,2338	0,0341	0,1587	0,8531
Funktionales Wohlbefinden	0,7611	0,4343	0,8328	0,6176
Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden	0,0042	0,3832	0,9442	0,0978
Emotionales Wohlbefinden	0,3278	0,9389	0,0541	0,7585
Melanom-Subskala	0,0385	0,1065	0,9680	0,3388
Zeit bis zum UE	0,7437	0,6242	0,0627	0,6342
Zeit bis zum schweren UE (CTCAE ≥ 3)	0,5711	0,9735	0,8505	0,2123
Zeit bis zum SUE	0,1219	0,8518	0,4658	0,2346
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte	0,5605	0,9044	0,9688	0,2523
a: Definition von Region wie im CSR präspezifiziert. Datenschnitt 2, 07.11.2017 AJCC: American Joint Committee on Cancer; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; FACT-M: Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma; EQ-5D VAS: EuroQoL visual analog scale; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE				

Aus wissenschaftlicher Sicht unterliegt die Interpretation von Subgruppenanalysen gewissen Einschränkungen, wobei *post-hoc*-berechnete Analysen als eher kritisch zu betrachten sind, da sie nicht als methodisch korrekte Prüfung einer Hypothese interpretiert werden können. Wird, wie in diesem Fall, eine größere Anzahl statistischer Hypothesen getestet, ist außerdem zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests zu einem falsch positiven Ergebnis führen können („multiples Testen“). Interaktionstests zum Signifikanzniveau von 0,05 sind mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % behaftet. Bei den insgesamt 180 durchgeführten Interaktionstests bedeutet dies, dass 9 falsch positive Ergebnisse zu erwarten wären. Daher wird die Aussagekraft der Interaktionstests als eher gering eingeschätzt. Es wurden 11 positive Interaktionstests beobachtet, von denen 8 nach oben hergeleiteter Methodik falsch positiv sein könnten. Da die beobachteten Interaktionen nicht konsistent über mehrere Endpunkte vorliegen, wird davon ausgegangen, dass sie eine stark eingeschränkte Aussagekraft aufweisen.

Trotz ihrer geringen Aussagekraft werden aus Gründen der Vollständigkeit die Subgruppenanalysen, die einen Hinweis auf Interaktion gezeigt haben ($p < 0,05$), im Folgenden dargestellt.

4.3.2.1.3.2.2 Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Hinweis auf Interaktion (COLUMBUS)

Gesamtüberleben

Tabelle 4-102: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für LDH-Wert zu Baseline für den Endpunkt „Gesamtüberleben (Monate)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Gesamtüberleben (Monate); Baseline LDH							
Hoch	49/55 (89,1)	11,37 [9,00; 17,38]	43/52 (82,7)	9,59 [8,54; 11,50]	0,95 [0,63; 1,43]	0,8008	0,0317
Normal	56/137 (40,9)	NA [36,80; NA]	84/139 (60,4)	24,54 [18,56; 29,08]	0,51 [0,36; 0,71]	<0,0001	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; LDH: Laktatdehydrogenase							

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten mit LDH-normal zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ vor (HR [95 % KI] = 0,51 [0,36; 0,71], $p < 0,0001$). Für die Patienten LDH-hoch lässt sich ein numerischer Vorteil von Encorafenib/Binimetinib verzeichnen. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-103: Ergebnisse der Subgruppenanalyse Grad der Metastasierung für den Endpunkt „Tumoransprechen – Zeit bis zum Ansprechen (bestätigt + unbestätigt; Monate), zentral“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Zeit bis zum Ansprechen (Monate), zentral; Grad der Metastasierung							
IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b	57/84 (67,9)	1,91 [1,87; 2,33]	54/84 (64,3)	2,00 [1,91; 3,75]	1,12 [0,77; 1,63]	0,5463	0,0401
IVM1c	89/108 (82,4)	1,91 [1,87; 1,97]	58/107 (54,2)	3,38 [1,91; NA]	1,88 [1,35; 2,63]	0,0002	
Datenschnitt 3, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests							

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für Patienten im Stadium IVM1c zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (bestätigt + unbestätigt)“ vor (HR [95 % KI] = 1,88 [1,35; 2,63], p = 0,0002). Für die Patienten in den anderen untersuchten Stadien lässt sich ein numerischer Vorteil von Encorafenib/Binimetinib verzeichnen. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Schmerz

Tabelle 4-104: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Schmerz – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Krankheitssymptomatik – Schmerz, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte); Geschlecht							
Männlich	58/108 (53,7)	7,49 [5,55; 14,72]	57/102 (55,9)	4,40 [3,68; 8,51]	0,70 [0,48; 1,01]	0,0573	0,0177
Weiblich	35/74 (47,3)	12,85 [5,82; NA]	46/70 (65,7)	2,04 [1,87; 3,75]	0,35 [0,22; 0,56]	<0,0001	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests							

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für weibliche Patientinnen zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Schmerz – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ vor (HR [95 % KI] = 0,35 [0,22; 0,56], p < 0,0001). Auch bei männlichen Patienten ist hier ein numerischer

Vorteil erkennbar. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Atemnot

Tabelle 4-105: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Atemnot – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Krankheitssymptomatik – Atemnot, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte); Geschlecht							
Männlich	49/108 (45,4)	13,14 [8,87; NA]	28/101 (27,7)	NA [11,07; NA]	1,31 [0,82; 2,08]	0,2586	0,0176
Weiblich	26/74 (35,1)	NA [9,89; NA]	29/70 (41,4)	11,07 [5,59; 19,98]	0,57 [0,34; 0,98]	0,0411	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar							

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für weibliche Patientinnen zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Atemnot – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ vor (HR [95 % KI] = 0,57 [0,34; 0,98], p = 0,0176). Bei den männlichen Patienten hingegen ist eine leichte Verschlechterung erkennbar, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. Es wird nicht von einer Effektmodifikation durch dieses Merkmal ausgegangen, da das Merkmal bezogen auf andere Endpunkte keinen Effekt zeigt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Schlaflosigkeit

Tabelle 4-106: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Krankheitssymptomatik – Schlaflosigkeit, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte); Geschlecht							
Männlich	49/108 (45,4)	12,91 [7,36; NA]	46/100 (46,0)	10,55 [4,21; 16,59]	0,78 [0,52; 1,17]	0,2206	0,0376
Weiblich	22/74 (29,7)	29,77 [22,54; NA]	32/69 (46,4)	5,55 [3,71; NA]	0,39 [0,22; 0,68]	0,0006	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests							

Es liegt ein statistisch signifikanter Vorteil für weibliche Patientinnen zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Schlaflosigkeit – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ vor (HR [95 % KI] = 0,39 [0,22; 0,68], p = 0,0006). Auch bei männlichen Patienten ist hier ein numerischer Vorteil erkennbar. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Obstipation

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30), Obstipation – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Krankheitssymptomatik – Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte); Region							
Nordamerika	7/17 (41,2)	7,66 [2,69; NA]	9/14 (64,3)	3,70 [1,87; 34,04]	0,43 [0,15; 1,20]	0,0991	0,0300
Europa	75/146 (51,4)	12,91 [7,39; 22,24]	38/136 (27,9)	18,30 [11,07; NA]	1,62 [1,09; 2,40]	0,0155	
Australien	1/5 (20,0)	NA [3,71; NA]	0/5	NA [NA; NA]	NA [0,00; NA]	0,3173	
andere	4/14 (28,6)	NA [1,87; NA]	8/15 (53,3)	9,76 [2,07; 14,75]	0,47 [0,14; 1,57]	0,2103	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests							

Es liegt ein statistisch signifikanter Effekt für europäische Patienten zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik

(EORTC QLQ-C30), Obstipation – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“ vor (HR [95 % KI] = 1,62 [1,09; 2,40], p = 0,0155). Aufgrund der geringen Fallzahl in den anderen Regionen sind die Aussagen dieser Subgruppenanalyse insgesamt limitiert. Aufgrund dessen und da das Merkmal bezogen auf andere Endpunkte keinen Effekt zeigt, wird nicht von einer Effektmodifikation durch dieses Merkmal ausgegangen.

Krankheitssymptomatik - EQ-5D VAS

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Grad der Metastasierung für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Krankheitssymptomatik –EQ-5D VAS, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte); Grad der Metastasierung							
IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b	45/76 (59,2)	7,49 [3,75; 12,98]	53/76 (69,7)	3,78 [2,00; 5,59]	0,69 [0,46; 1,03]	0,0687	0,0220
IVM1c	43/101 (42,6)	14,75 [9,23; NA]	59/93 (63,4)	3,71 [2,17; 4,11]	0,33 [0,22; 0,50]	<0,0001	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar; EQ-5D VAS: <i>EuroQol-5 dimensions visual analog scale</i>							

Für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) liegt für das Erkrankungsstadien IVM1c ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib vor (HR [95 % KI] = 0,33 [0,22; 0,50], p < 0,0001). Auch für die anderen Erkrankungsstadien ist ein numerischer Vorteil erkennbar. Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Indexscore

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Indexscore – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
FACT-M – Indexscore, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte); Geschlecht							
Männlich	67/106 (63,2)	5,55 [3,71; 7,52]	66/100 (66,0)	3,75 [2,07; 5,52]	0,70 [0,49; 0,98]	0,0379	0,0250
Weiblich	41/70 (58,6)	5,49 [2,20; 16,66]	55/70 (78,6)	1,91 [1,87; 1,97]	0,41 [0,27; 0,63]	<0,0001	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; FACT-M: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma</i>							

Es liegt ein statistisch signifikanter Effekt für beide Geschlechter zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Indexscore – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ vor (männlich: HR [95 % KI] = 0,70 [0,49; 0,98], p = 0,0379; weiblich: HR [95 % KI] = 0,41 [0,27; 0,63], p < 0,0001). Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Körperliches Wohlbefinden

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Geschlecht für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
FACT-M – Körperliches Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte); Geschlecht							
Männlich	49/106 (46,2)	11,07 [7,52; 37,26]	53/102 (52,0)	5,55 [3,75; 10,64]	0,68 [0,46; 1,01]	0,0543	0,0341
Weiblich	35/72 (48,6)	13,34 [6,01; NA]	47/70 (67,1)	1,97 [1,91; 3,71]	0,36 [0,23; 0,57]	<0,0001	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar; FACT-M: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma</i>							

Für männliche und weibliche Patienten ist für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Körperliches Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ ein Vorteil für Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib erkennbar, der für die weibliche Gruppe statistisch signifikant ist (HR [95 % KI] = 0,36 [0,23; 0,57], p < 0,0001). Es wird

nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
FACT-M – Soziales bzw. familiäres Wohlbefinden, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte); Alter							
<65 Jahre	59/125 (47,2)	14,75 [5,65; NA]	38/122 (31,1)	12,98 [11,01; NA]	1,27 [0,84; 1,91]	0,2560	0,0042
≥65 Jahre	17/53 (32,1)	NA [15,18; NA]	23/47 (48,9)	5,88 [3,81; NA]	0,43 [0,22; 0,81]	0,0074	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar; FACT-M: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma</i>							

Bei Patienten ≥65 Jahre liegt bezüglich des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), Sozialen bzw. familiären Wohlbefindens – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Encorafenib/Binimetinib vor (HR [95 % KI] = 0,43 [0,22; 0,81], p = 0,0074). Bei den Patienten < 65 hingegen ist eine tendenzielle Verschlechterung erkennbar, die jedoch nicht statistisch signifikant ist. Es wird nicht von einer Effektmodifikation durch dieses Merkmal ausgegangen, da das Merkmal bezogen auf andere Endpunkte keinen Effekt zeigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Melanomspezifische Subskala

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Alter für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), melanomspezifische Subskala – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
FACT-M – melanomspezifische Subskala, Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte); Alter							
<65 Jahre	65/124 (52,4)	11,20 [5,59; 24,02]	69/123 (56,1)	5,55 [3,71; 7,39]	0,64 [0,45; 0,90]	0,0097	0,0385
≥65 Jahre	20/52 (38,5)	NA [7,39; NA]	30/48 (62,5)	2,07 [1,87; 3,75]	0,33 [0,18; 0,60]	0,0001	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar; FACT-M: <i>Functional Assessment of Cancer Therapy - Melanoma</i>							

Für beide Altersgruppen ist für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M), melanomspezifische Subskala – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)“ ein statistisch signifikanter Vorteil für Encorafenib/Binimetinib erkennbar (<65 Jahre: HR [95 % KI] = 0,64 [0,45; 0,90], p = 0,0097; ≥65 Jahre: HR [95 % KI] = 0,33 [0,18; 0,60], p = 0,0001). Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Fazit

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der COLUMBUS-Studie zeigen, dass keine gleichsinnigen Effektmodifikationen vorliegen, die konsistent über viele Endpunkte beobachtet werden. Daher ist bei COLUMBUS für den indirekten Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib die Gesamtpopulation zu betrachten.

4.3.2.1.3.2.3 Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Studie coBRIM

Im Rahmen der Nutzenbewertung von Cobimetinib wurden die folgenden prädefinierten Subgruppenmerkmale der coBRIM-Studie als relevant erachtet [48]:

- Alter (<65/ ≥65 Jahre)
- Geschlecht (Männer/Frauen)
- Grad der Metastasierung (IIIC, IVM1a, IVM1b / IVM1c)
- Geographische Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, andere).

Darüber hinaus wurden für die Wirksamkeitsendpunkte folgende präspezifizierten Subgruppenanalysen im Nutzendossier dargestellt [25]:

- ECOG-PS (0/1/2)
- LDH (normal/erhöht)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K)
- Vorherige adjuvante Therapie (ja/nein)

Es wurde im Rahmen des Nutzendossiers keine relevante Effektmodifikation identifiziert [25]. Dementsprechend hat der G-BA zur Festlegung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der coBRIM-Studie herangezogen [50].

4.3.2.1.3.2.4 Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie COLUMBUS für den indirekten Vergleich

Wie im vorherigen Abschnitt bereits dargestellt, wurden in der coBRIM-Studie Subgruppenanalysen durchgeführt, die für die COLUMBUS-Studie nicht präspezifiziert waren. Um im Rahmen des indirekten Vergleichs zu prüfen, ob bei der Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib (COLUMBUS) Effektmodifikationen bezüglich dieser Subgruppen vorliegen, wurden letztere *post hoc* für die COLUMBUS-Studie nachberechnet. Dabei wurden alle Subgruppen berücksichtigt, für die eine vollständige Analyse im Nutzendossier zu Cobimetinib vorlag.

Zunächst sind die Ergebnisse dieser Interaktionstests dargestellt (Tabelle 4-113). Anschließend werden die Subgruppenanalysen dargestellt, für die ein Hinweis auf Interaktion vorliegt.

Die Subgruppe „**Region**“ wurde bei der COLUMBUS-Studie gemäß Protokoll anders spezifiziert als bei coBRIM. Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde daher *post hoc* eine Analyse durchgeführt, für welche dieselbe Definition wie bei coBRIM verwendet wurde (Region: Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland, andere).

Tabelle 4-113: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) pro Endpunkt bezüglich der Subgruppen Region, ECOG-PS, LDH-Wert und BRAF-Mutationsstatus (COLUMBUS)

Studie	COLUMBUS
Endpunkt	
Gesamtüberleben^a	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,7460
Progressionsfreies Überleben, lokal	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,2900
ECOG-PS (0/1)	0,7071
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,2089
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,2500
Tumoransprechen – bestätigte Gesamtansprechrates, lokal	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,0955
ECOG-PS (0/1)	0,4236

Studie	COLUMBUS
Endpunkt	
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,8062
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,6408
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)^c	
Fatigue	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,1238
ECOG-PS (0/1)	0,5895
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,2788
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,7294
Übelkeit und Erbrechen	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,2962
ECOG-PS (0/1)	0,5785
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,0322
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,8000
Schmerz	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,2652
ECOG-PS (0/1)	0,2262
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,8643
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,6865
Atemnot	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,1732
ECOG-PS (0/1)	0,8248
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,3562
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,5187
Schlaflosigkeit	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,1458
ECOG-PS (0/1)	0,5223
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,9223
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,4699
Appetitverlust	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,3382
ECOG-PS (0/1)	0,8518
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,2073
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,8060
Obstipation	
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)	0,0181

Endpunkt	Studie	COLUMBUS
ECOG-PS (0/1)		0,7339
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b		0,2087
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c		0,7895
Diarrhoe		
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)		0,1280
ECOG-PS (0/1)		0,3630
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b		0,5422
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c		0,1956
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)		
Körperliche Funktionsfähigkeit		
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)		0,0871
ECOG-PS (0/1)		0,4216
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b		0,6003
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c		0,2184
Rollenfunktion		
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)		0,0941
ECOG-PS (0/1)		0,5280
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b		0,7130
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c		0,2868
Emotionale Funktion		
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)		0,8504
ECOG-PS (0/1)		0,2312
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b		0,4871
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c		0,7993
Kognitive Funktion		
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)		0,5637
ECOG-PS (0/1)		0,5089
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b		0,5653
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c		0,6109
Soziale Funktion		
Region (Nordamerika/Europa / Australien, Neuseeland, andere)		0,4019
ECOG-PS (0/1)		0,2033
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b		0,7077
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c		0,3100

Studie	COLUMBUS
Endpunkt	
Globaler Gesundheitszustand	
Region (Nordamerika/Europa /Australien, Neuseeland, andere)	0,1909
ECOG-PS (0/1)	0,5542
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,9650
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,8424
Zeit bis zum unerwünschten Ereignis	
Region (Nordamerika/Europa /Australien, Neuseeland, andere)	0,0326
ECOG-PS (0/1)	0,9561
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,2434
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,9437
Zeit bis zum schweren unerwünschten Ereignis (CTCAE ≥ 3)	
Region (Nordamerika/Europa /Australien, Neuseeland, andere)	0,7091
ECOG-PS (0/1)	0,3548
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,3751
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,7010
Zeit bis zum schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	
Region (Nordamerika/Europa /Australien, Neuseeland, andere)	0,3030
ECOG-PS (0/1)	0,6509
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,3152
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,7965
Zeit bis zum unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führt	
Region (Nordamerika/Europa /Australien, Neuseeland, andere)	0,5100
ECOG-PS (0/1)	0,3702
LDH-Wert (normal/erhöht/fehlend) ^b	0,9855
BRAF-Mutationsstatus (V600E/V600K/fehlend) ^c	0,4611
<p>a: Die Interaktions-p-Werte der Subgruppen ECOG-PS, LDH-Wert und BRAF-Mutationsstatus sind in Tabelle 4-100 dargestellt.</p> <p>b: COLUMBUS: Differenzierung zwischen „normal“ und „erhöht“; coBRIM: Differenzierung zwischen „normal“, „erhöht“ und „fehlend“</p> <p>c: COLUMBUS: Differenzierung zwischen „V600E“ und „V600K“; coBRIM: Differenzierung zwischen „V600E“, „V600K“ und „fehlend“</p> <p>Datenschnitt 2, 07.11.2017</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30; LDH: Laktatdehydrogenase</p>	

In Tabelle 4-114 sind die Ergebnisse der Interaktionstests der Subgruppenanalysen für die „**Zeit bis zum unerwünschten Ereignis von besonderem Interesse**“ dargestellt. Diese sind in dieser Form nicht für COLUMBUS definiert. Im Rahmen des indirekten Vergleichs wurde entsprechend der Definition des Endpunkts in der coBRIM-Studie der Endpunkt *post hoc* für COLUMBUS bestimmt. Auch die Subgruppenanalysen wurden dementsprechend nachberechnet.

Die Subgruppenergebnisse von coBRIM sind in dem Dossier zu Cobimetinib detailliert dargestellt; es wurde im Rahmen des Nutzendossiers keine relevante Effektmodifikationen identifiziert [25]. Dementsprechend hat der G-BA zur Festlegung des Zusatznutzens die Gesamtpopulation der coBRIM-Studie herangezogen [6].

Tabelle 4-114: Ergebnisse der Interaktionstests (p-Werte) für den Endpunkt „Zeit bis zum UE von besonderem Interesse“ bezüglich der Subgruppen Alter, Geschlecht, Region und Schweregrad der Erkrankung (Metastasierung) für COLUMBUS

Endpunkt	Studie	COLUMBUS
Unerwünschte Ereignisse, Erschöpfung/Ermüdung		
Alter (< 65/ ≥ 65 Jahre)		0,3400
Geschlecht (m/w)		0,7996
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		0,1394
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,3105
Unerwünschte Ereignisse, Pyrexie		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,0947
Geschlecht (m/w)		0,3009
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		0,1707
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,3460
Unerwünschte Ereignisse, Diarrhoe		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,8503
Geschlecht (m/w)		0,2952
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		0,2212
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,9998
Unerwünschte Ereignisse, Pneumonitis^d		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,9970
Geschlecht (m/w)		1,0000
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		1,0000
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		1,0000
Unerwünschte Ereignisse, Anämie		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,5163
Geschlecht (m/w)		0,8546
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		0,4152
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,2449
Unerwünschte Ereignisse, Hämorrhagien		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,0426
Geschlecht (m/w)		0,8108

Endpunkt	Studie	COLUMBUS
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		0,4580
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,4342
Unerwünschte Ereignisse, Thrombozytopenie		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,9999
Geschlecht (m/w)		0,9949
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		1,0000
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,9963
Unerwünschte Ereignisse, Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten (CTCAE ≥3)		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,2249
Geschlecht (m/w)		0,0933
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		0,8677
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,0273
Unerwünschte Ereignisse, Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Serum (CTCAE ≥3)		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,9998
Geschlecht (m/w)		0,9999
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		1,0000
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		1,0000
Unerwünschte Ereignisse, erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,5477
Geschlecht (m/w)		0,9821
Region (Nordamerika/Europa/Australien, Neuseeland, Andere)		0,1350
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,3282
Unerwünschte Ereignisse, Erhöhte ALT		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,7736
Geschlecht (m/w)		0,4548
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		0,5075
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,0828
Unerwünschte Ereignisse, Erhöhte AST		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,6482
Geschlecht (m/w)		0,4054
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		0,3851
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,1027
Unerwünschte Ereignisse, Retinalvenenverschluss		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		NA*

Endpunkt	Studie	COLUMBUS
Geschlecht (m/w)		NA*
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		NA*
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		NA*
Unerwünschte Ereignisse, Netzhautablösung oder zentrale seröse Retinopathie		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,2311
Geschlecht (m/w)		0,2472
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		0,5519
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,1473
Unerwünschte Ereignisse, Photosensitivität (CTCAE ≥3)		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,9999
Geschlecht (m/w)		0,9999
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		1,0000
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,9966
Unerwünschte Ereignisse, Photosensitivitätsreaktionen		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,9830
Geschlecht (m/w)		0,8933
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		0,8326
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,3809
Unerwünschte Ereignisse, Rash/Exanthem (Hautausschlag) (CTCAE ≥3)		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,9892
Geschlecht (m/w)		0,3421
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		0,6288
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,6492
Unerwünschte Ereignisse, Rash/Exanthem (Hautausschlag)		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,3693
Geschlecht (m/w)		0,2424
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		0,0428
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,8979
Unerwünschte Ereignisse, Kutane primäre Malignitäten^d		
Alter (< 65 Jahre/ ≥ 65 Jahre)		0,2469
Geschlecht (m/w)		0,0615
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)		0,9999
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)		0,1489

Studie	COLUMBUS
Endpunkt	
Unerwünschte Ereignisse, Kardiale Ereignisse/LVEF-Reduktion (CTCAE ≥ 2)	
Alter (< 65 Jahre/ \geq 65 Jahre)	0,9942
Geschlecht (m/w)	0,9944
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)	1,0000
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)	0,9928
Unerwünschte Ereignisse, QTc-Intervall-verlängerung (CTCAE ≥ 3)	
Alter (< 65 Jahre/ \geq 65 Jahre)	0,9993
Geschlecht (m/w)	0,9993
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)	1,0000
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)	0,9991
Unerwünschte Ereignisse, Hypertension	
Alter (< 65 Jahre/ \geq 65 Jahre)	0,2270
Geschlecht (m/w)	0,6301
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)	0,7876
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)	0,3728
Unerwünschte Ereignisse, Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes	
Alter (< 65 Jahre/ \geq 65 Jahre)	0,9153
Geschlecht (m/w)	0,9446
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)	0,9999
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)	0,9741
Unerwünschte Ereignisse, Hypersensitivität	
Alter (< 65 Jahre/ \geq 65 Jahre)	0,2525
Geschlecht (m/w)	0,8220
Region (Nordamerika/ Europa /Australien, Neuseeland, Andere)	1,0000
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b/ IVM1c)	0,9161
Unerwünschte Ereignisse, Verminderter Appetit	
Alter (< 65 Jahre/ \geq 65 Jahre)	0,5969
Geschlecht (m/w)	0,0139
Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland, Andere)	0,8023
AJCC-Stadium (Schweregrad) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b / IVM1c)	0,5220
*Nicht berechenbar, da kein Ereignis aufgetreten ist	
Datenschnitt 2, 07.11.2017	
AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NA: nicht berechenbar	

Tabelle 4-113 und Tabelle 4-114 zeigen, dass vier Hinweise auf Interaktion vorliegen, die jedoch nicht für weitere Endpunkte zu beobachten sind. Trotz ihrer geringen Aussagekraft

werden aus Gründen der Vollständigkeit die Subgruppenanalysen, die einen Hinweis auf Interaktion gezeigt haben ($p < 0,05$), im Folgenden dargestellt.

4.3.2.1.3.2.5 Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit einem Hinweis auf Interaktion (COLUMBUS)

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Übelkeit und Erbrechen

Tabelle 4-115: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Baseline LDH für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik – Übelkeit und Erbrechen“ (COLUMBUS)

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte); Baseline LDH							
Hoch	17/51 (33,3)	20,37 [7,39; NA]	25/45 (55,6)	3,78 [2,10; 7,39]	0,39 [0,21; 0,73]	0,0023	0,0322
Normal	73/131 (55,7)	11,04 [7,36; 22,11]	59/125 (47,2)	7,39 [3,71; NA]	0,93 [0,66; 1,31]	0,6834	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar; LDH: Laktatdehydrogenase; EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life Questionnaire- Core 30</i>							

Für die Subskala Obstipation liegt für europäische Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib vor (HR [95 % KI] = 1,62 [1,09; 2,40], $p = 0,0155$). Es wird nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

Obstipation

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik –Obstipation“ (COLUMBUS)

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
EORTC QLQ-C30 Obstipation, Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte); Region							
Nordamerika	7/17 (41,2)	7,66 [2,69; NA]	9/14 (64,3)	3,70 [1,87; 34,04]	0,43 [0,15; 1,20]	0,0991	0,0181
Europa	75/146 (51,4)	12,91 [7,39; 22,24]	38/136 (27,9)	18,30 [11,07; NA]	1,62 [1,09; 2,40]	0,0155	
Australien/ Neuseeland/ andere	5/19 (26,3)	NA [3,65; NA]	8/20 (40,0)	11,07 [3,55; NA]	0,58 [0,19; 1,78]	0,3370	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer- Quality of Life Questionnaire-Core 30							

Für die Subskala Obstipation liegt für europäische Patienten ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Encorafenib/Binimetinib vor (HR [95 % KI] = 1,62 [1,09; 2,40], p = 0,0155). Es wird nicht von einer Effektmodifikation durch dieses Merkmal ausgegangen, da das Merkmal bezogen auf andere Endpunkte keinen Effekt zeigt.

Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum UE

Tabelle 4-117: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Region für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Zeit bis zum UE“ (COLUMBUS)

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Unerwünschte Ereignisse - Zeit bis zum UE; Region							
Nordamerika	17/17 (100,0)	0,03 [0,03; 0,10]	15/15 (100,0)	0,16 [0,07; 0,33]	1,70 [0,83; 3,51]	0,1456	0,0326
Europa	155/156 (99,4)	0,10 [0,07; 0,36]	150/150 (100,0)	0,20 [0,13; 0,23]	0,66 [0,52; 0,84]	0,0007	
Australien/ Neuseeland/ andere	17/19 (89,5)	0,07 [0,03; 0,79]	21/21 (100,0)	0,20 [0,07; 0,33]	0,82 [0,42; 1,59]	0,5557	
Datenschnitt 2, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests; NA: nicht berechenbar;							

Für den Endpunkt Zeit bis zum unerwünschten Ereignis liegt für europäische Patienten, welche die größte Subgruppe darstellt, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib vor (HR [95 % KI] = 0,66 [0,52; 0,84], p = 0,0007). Es wird nicht von einer Effekt-

modifikation durch dieses Merkmal ausgegangen, da das Merkmal bezogen auf andere Endpunkte keinen Effekt zeigt.

Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse – Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten (CTCAE ≥ 3)

Tabelle 4-118: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für Grad der Metastasierung für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse – Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten (CTCAE ≥ 3)“ (COLUMBUS)

Kategorie	Encorafenib 450 mg/ Binimetinib		Vemurafenib		Encorafenib 450 mg/Binimetinib vs. Vemurafenib		
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median [95 % KI]	Hazard Ratio [95 % KI]	p(lr)	p(int)
Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse – Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten (CTCAE ≥ 2); Grad der Metastasierung							
IIIB, IIIC, IVM1a or IVM1b	16/84 (19,0)	NA [NA; NA]	1/82 (1,2)	NA [NA; NA]	16,97 [2,25; 127,94]	0,0002	0,0273
IVM1c	11/108 (10,2)	NA [NA; NA]	7/104 (6,7)	NA [NA; NA]	1,27 [0,49; 3,29]	0,6283	
Datenschnitt 3, 07.11.2017 KI: Konfidenzintervall; p(lr): p-Wert des log-rank Tests; p(int): p-Wert des Interaktionstests							

Für den Endpunkt Zeit bis zum UE Erhöhung in Leberfunktionsabnormitäten (CTCAE ≥ 3) liegt für Patienten im Krankheitsstadium IIIB, IIIC, IVM1a oder IVM1b ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Encorafenib/ Binimetinib vor (HR [95 % KI] = 16,97 [2,25; 127,94], p = 0,0002). Es wird nicht von einer relevanten Modifikation des Behandlungseffektes ausgegangen, da die Effektschätzer für beide Gruppen gleichgerichtet sind.

4.3.2.1.3.2.6 *Post hoc* Subgruppenanalyse der coBRIM-Studie für den indirekten Vergleich

Die Subgruppenanalysen, die im Rahmen der COLUMBUS-Studie präspezifiziert waren, jedoch nicht für coBRIM vorliegen, konnten aufgrund der eingeschränkten Datengrundlage nicht *post hoc* nachberechnet werden. Für die coBRIM-Studie konnten für den indirekten Vergleich nur Analysen verwendet werden, die im Nutzendossier zu Cobimetinib veröffentlicht waren [25].

4.3.2.1.3.2.7 Zusammenfassung der Subgruppenanalysen

Weder die Subgruppenanalysen, die für die COLUMBUS-Studie präspezifiziert waren, noch die vom G-BA geforderten Analysen zeigen konsistente Interaktionen für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal.

Das gleiche gilt für die Subgruppenanalysen, die im Rahmen der Nutzenbewertung von Cobimetinib für die coBRIM-Studie dargestellt wurden. Auch hier konnte keine relevante Interaktion beobachtet werden, sodass zur Bewertung von Vemurafenib/Cobimetinib die Gesamtpopulation der coBRIM-Studie herangezogen wurde [6].

Die Subgruppenanalysen, die bei coBRIM dargestellt waren und *post hoc* für COLUMBUS nachberechnet wurden (Zeit bis zum UE vom besonderen Interesse), zeigten ebenfalls keine relevanten Interaktionen.

Insgesamt besitzen die beobachteten Hinweise auf Interaktion in den Subgruppenanalysen nur eine geringe Aussagekraft. Sie sind nur bei wenigen ausgewählten Endpunkten und nicht konsistent für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal aufgetreten. Zudem zeigen die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen keine relevanten Abweichungen von denen der Gesamtpopulation.

Subgruppen werden nur für einen indirekten Vergleich herangezogen, wenn konsistent über eine Vielzahl an Endpunkten ein Hinweis für eine Effektmodifikation vorliegt. Aus diesem Grund wird für den indirekten Vergleich sowie zur Ableitung des Zusatznutzens jeweils die Gesamtpopulation der COLUMBUS- und der coBRIM-Studie herangezogen. Zu diesem Fazit ist der G-BA auch bei der Bewertung von Vemurafenib/Cobimetinib gekommen [6].

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-119: 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>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

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 4-121: 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>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-122: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für den Vergleich der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie mit der zVT Vemurafenib/Cobimetinib oder Dabrafenib/Trametinib liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Aus diesem Grund wurde zum Vergleich mit der ausgewählten zVT Vemurafenib/Cobimetinib ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [1] vorgelegt. Als Brückenkompator für den indirekten Vergleich diente Vemurafenib, sodass der indirekte Vergleich unmittelbar auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib aufsetzen konnte. Die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen, die bereits im Rahmen der frühen Nutzenbewertung bewertet wurden, zeigen einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der damaligen zVT Vemurafenib für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet.

Um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten, werden die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie auch unabhängig vom indirekten Vergleich detailliert dargestellt. Es besteht eine Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib in den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (primärer Endpunkt), Krankheitssymptomatik, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse. Diese Vorteile gegenüber der Monotherapie

liegen auch gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie vor, wie der indirekte Vergleich deutlich zeigt.

Für den Endpunkt „**Gesamtüberleben (OS)**“ weist Encorafenib/Binimetinib im direkten Vergleich eine deutliche, statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie auf (HR [95 % KI] = 0,61 [0,466; 0,789], $p = 0,0002$). Das mediane OS beträgt unter Encorafenib/Binimetinib 33,61 Monate, unter der Vemurafenib-Monotherapie lediglich 16,92 Monate.

Im indirekten Vergleich zeigt sich ein Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95 % KI] = 0,87 [0,60; 1,24]).

Für den Endpunkt „**Progressionsfreies Überleben**“ (zentrales Review) zeigt sich im direkten Vergleich eine deutliche statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie (HR [95 % KI] = 0,51 [0,394; 0,671], $p < 0,0001$). Das mediane PFS beträgt unter Encorafenib/Binimetinib 14,88 Monate und ist gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie (7,29 Monate) mehr als doppelt so lang.

Im indirekten Vergleich werden die Ergebnisse des Prüfarzt-beurteilten PFS (lokales Review) herangezogen. Hier zeigt sich ein Trend zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombination gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib, der jedoch keine statistische Signifikanz erreicht (HR [95 % KI] = 0,81 [0,57; 1,13]).

Im Rahmen des „**Tumoransprechens**“ werden die Endpunkte „Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen; ORR)“, „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ und „Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen; DOR)“ betrachtet. Die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie für das bestätigte ORR im zentralen (RR [95 % KI] = 1,55 [1,26; 1,89], $p < 0,0001$) und im lokalen Review (RR [95 % KI] = 1,52 [1,28; 1,79], $p < 0,0001$), für die TTR im zentralen (HR [95 % KI] = 1,49 [1,164; 1,913], $p = 0,0016$) und lokalen Review (HR [95 % KI] = 1,40 [1,107; 1,776], $p = 0,0050$) und für die DOR im zentralen (HR [95 % KI] = 0,61 [0,415; 0,904], $p = 0,0135$) und lokalen Review (HR [95 % KI] = 0,54 [0,389; 0,744], $p = 0,0002$).

Im indirekten Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib wurden die Parameter ORR (lokales Review, RR [95 % KI] = 1,09 [0,87; 1,36]) und DOR (lokales Review, RR [95 % KI] = 0,90 [0,57; 1,41]) verglichen. Hier liegen Trends zugunsten von Encorafenib/Binimetinib vor, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichen.

Die Ergebnisse der COLUMBUS-Studie zeigen für den Endpunkt „**Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS (1 Punkt)**“, dass das Risiko einer Verschlechterung des ECOG-PS im Encorafenib/Binimetinib-Arm im Vergleich zum Vemurafenib-Arm um 46 % reduziert ist (HR [95 % KI] = 0,54 [0,401; 0,733], $p < 0,0001$; mediane Zeit bis zur Verschlechterung 15,70 vs. 7,39 Monate).

Ein indirekter Vergleich mit Vemurafenib/Cobimetinib ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da diese Auswertung für Vemurafenib/Cobimetinib vs. Vemurafenib nicht vorliegt.

Für den Endpunkt „**Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)**“ liegt im direkten Vergleich gegenüber Vemurafenib für die Symptome Fatigue (HR [95 % KI] = 0,60 [0,467; 0,784], $p = 0,0001$), Schmerz (HR [95 % KI] = 0,55 [0,415; 0,736], $p < 0,0001$), Schlaflosigkeit (HR [95 % KI] = 0,60 [0,435; 0,838], $p = 0,0025$), Appetitverlust (HR [95 % KI] = 0,44 [0,319; 0,620], $p < 0,0001$) und Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,59 [0,434; 0,805], $p = 0,0009$) jeweils ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil für die Therapie mit Encorafenib/Binimetinib vor.

Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib zeigt statistisch signifikante Vorteile für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie in Bezug auf die Symptome Appetitverlust (HR [95 % KI] = 0,51 [0,33; 0,77]) und Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,30 [0,20; 0,45]). Encorafenib/Binimetinib zeigt für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib.

Für den Endpunkt „**Krankheitssymptomatik (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)**“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib vor (HR [95 % KI] = 0,47 [0,353; 0,634], $p < 0,0001$). Dieses Ergebnis bestätigt sich auch in der Sensitivitätsanalyse (Zeit bis zur Verschlechterung um 7 Punkte).

Ein indirekter Vergleich ist für diesen Endpunkt nicht möglich, da die Auswertung des Endpunkts in COLUMBUS und coBRIM nicht vergleichbar ist.

Der direkte Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib zeigt für den Endpunkt „**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)**“ in den Bereichen globaler Gesundheitszustand (HR [95 % KI] = 0,57 [0,425; 0,759], $p = 0,0001$), körperliche Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,446; 0,802], $p = 0,0006$), Rollenfunktion (HR [95 % KI] = 0,57 [0,432; 0,751], $p < 0,0001$), emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,55 [0,388; 0,770], $p = 0,0005$) und soziale Funktion (HR [95 % KI] = 0,58 [0,438; 0,778], $p = 0,0002$) – und somit in fast allen Funktionsskalen – statistisch signifikante Vorteile zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie.

Im indirekten Vergleich ist dieser Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib in signifikantem Ausmaß für die Funktionsskalen Rollenfunktion (HR [95 % KI] = 0,61 [0,42; 0,87]) und emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,39; 0,94]) erkennbar. Encorafenib/Binimetinib zeigt für diesen Endpunkt keine statistisch signifikanten Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib.

Für den Endpunkt „**Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M) – Zeit bis zur Verschlechterung (4 Punkte)**“ liegt ein statistisch signifikanter Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib für den Indexscore vor (HR [95 % KI] = 0,56 [0,425; 0,724], $p < 0,0001$). Auch nahezu alle Subskalen des FACT-M zeigen Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib: körperliches Wohlbefinden (HR [95 % KI]

= 0,53 [0,396; 0,719], $p < 0,0001$), funktionales Wohlbefinden (HR [95 % KI] = 0,70 [0,520; 0,955], $p = 0,0239$) und emotionales Wohlbefinden (HR [95 % KI] = 0,65 [0,434; 0,967], $p = 0,0335$).

Ein indirekter Vergleich dieses Endpunkts war nicht möglich, da diese Auswertung für Vemurafenib/Cobimetinib versus Vemurafenib nicht vorliegt.

Endpunkt „Sicherheit“

Encorafenib/Binimetinib erweist sich sowohl im direkten Vergleich gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie als auch im indirekten Vergleich gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie als gut verträglich und sicher.

Sowohl bei der Zeit bis zum UE (HR [95 % KI] = 0,73 [0,593; 0,910], $p = 0,0047$), der Zeit bis zum SUE (HR [95 % KI] = 0,65 [0,468; 0,910], $p = 0,0119$) als auch bei der Zeit bis zum schweren UE (CTCAE ≥ 3) (HR [95 % KI] = 0,63 [0,482; 0,814], $p = 0,0005$) zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil im direkten Vergleich mit Vemurafenib, der auch im indirekten Vergleich mit Vemurafenib/Cobimetinib vorliegt: Zeit bis zum UE (HR [95 % KI] = 0,66 [0,50; 0,88]), Zeit bis zum SUE (HR [95 % KI] = 0,51 [0,32; 0,82]), Zeit bis zum schweren UE (CTCAE ≥ 3) (HR [95 % KI] = 0,48 [0,34; 0,68]) und Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (HR [95 % KI] = 0,36 [0,17; 0,76]).

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs zeigen für die UE von besonderem Interesse sowohl positive als auch negative Effekte der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie, wobei die positiven Effekte überwiegen.

Statistisch signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib liegen vor für die Zeit bis zu folgenden UE von besonderem Interesse: Pyrexie/Fieber (HR [95 % KI] = 0,47 [0,304; 0,732]), Verminderter Appetit (HR [95 % KI] = 0,38 [0,216; 0,681]), Infektionen (HR [95 % KI] = 0,69 [0,514; 0,919]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95 % KI] = 0,10 [0,045; 0,203]), Rash/Exanthem (HR [95 % KI] = 0,22 [0,164; 0,304]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 0,07 [0,019; 0,225]), Alopezie (HR [95 % KI] = 0,26 [0,164; 0,407]), Hyperkeratose (HR [95 % KI] = 0,35 [0,218; 0,557]), Kutane primäre Malignitäten (HR [95 % KI] = 0,18 [0,089; 0,382]) und Arthralgie (HR [95 % KI] = 0,38 [0,264; 0,538]).

Lediglich für die Zeit bis zu folgenden UE von besonderem Interesse konnte ein Nachteil gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie beobachtet werden: Erbrechen (HR [95 % KI] = 1,62 [1,038; 2,523]), Hämorrhagien (HR [95 % KI] = 1,97 [1,101; 3,513]), Erhöhung von Leberfunktionsabnormalitäten vom CTCAE- Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 3,12 [1,411; 6,886]), erhöhte Kreatinphosphokinase im Serum (HR [95 % KI] = 8,47 [3,362; 21,347]), Netzhautablösungen oder zentral seröse Retinopathie (HR [95 % KI] = 8,22 [2,923; 23,121]) und Hyperglykämie/neuer Beginn eines Diabetes (HR [95 % KI] = 4,38 [1,284; 14,928]).

Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zeigte im indirekten Vergleich gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in keinem der Verträglichkeitsendpunkte statistisch signi-

fikante Nachteile gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib. Bei der Betrachtung der UE von besonderem Interesse, liegt im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombination für die Zeit bis zu folgenden UE vor: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 % KI] = 0,61 [0,41; 0,91]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95 % KI] = 0,05 [0,02; 0,12]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 0,07 [0,02; 0,24]), Rash/Exanthem (HR [95 % KI] = 0,22 [0,15; 0,34]), Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,37 [0,24; 0,57]), Fieber/Pyrexie (HR [95 % KI] = 0,40 [0,23; 0,70]), verminderter Appetit (HR [95 % KI] = 0,43 [0,21; 0,86]), Hypertension (HR [95 % KI] = 0,43 [0,20; 0,95]) und Arthralgie (HR [95 % KI] = 0,49 [0,31; 0,77]).

Subgruppenanalysen

Bei den Studien COLUMBUS und coBRIM wurden z.T. Hinweise auf Interaktion festgestellt, deren Aussagekraft jedoch als eher gering eingeschätzt wird, da sie nur bei wenigen ausgewählten Endpunkten und nicht konsistent für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal auftreten. Zudem zeigen die Ergebnisse für die jeweiligen Subgruppen keine relevanten Abweichungen von denen der Gesamtpopulation, sodass für den indirekten Vergleich sowie zur Herleitung des Zusatznutzens jeweils die Gesamtpopulation der COLUMBUS- und der coBRIM-Studie herangezogen wurde.

Fazit

Die Überlegenheit in der Wirksamkeit und die gute Verträglichkeit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie wurde gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie basierend auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie COLUMBUS nachgewiesen.

Insgesamt zeigen der direkte Vergleich von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib sowie auch der adjustierte indirekte Vergleich gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib eine deutliche und klinisch bedeutsame Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib in der Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-mutierten Melanoms. Insbesondere hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, der Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils liegt eine Überlegenheit gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib vor.

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.

Nach AM-NutzenV [2] werden die Evidenzstufen von Ia bis V definiert (Tabelle 4-123).

Tabelle 4-123: Definitionen der Evidenzstufen nach AM-NutzenV [2]

Evidenzstufe	Definition
Ia	Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib
Ib	Randomisierte klinische Studien
IIa	Systematische Übersichtsarbeiten der Evidenzstufe IIb
IIb	Prospektiv vergleichende Kohortenstudien
III	Retrospektiv vergleichende Studien
IV	Fallserien und andere nicht vergleichende Studien
V	Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen, deskriptive Darstellungen, Einzelfallberichte, nicht mit Studien belegte Meinungen anerkannter Experten, Konsensuskonferenzen und Berichte von Expertenkomitees

In den Nutzenbewertungsverfahren zu Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib wurde Vemurafenib als Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Gesamtpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutierten Melanom festgelegt. Die Zulassungsstudie COLUMBUS zeigt signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie in patientenrelevanten Endpunkten der Bereiche Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit.

Wie in Abschnitt 4.2.1 detailliert dargestellt ist, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht-resezierbaren oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom

- Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib (**Vemurafenib/Cobimetinib**) oder
- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (Dabrafenib/Trametinib).

Nach § 6 Abs. 2a AM-NutzenV kann der Zusatznutzen gegenüber jeder der beiden genannten Therapien nachgewiesen werden. Da die Zulassungsstudie COLUMBUS einen signifikanten Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie zeigt, wählt Pierre Fabre zur Herleitung des Zusatznutzens die Kombinationstherapie aus Vemurafenib und Cobimetinib. Es wird somit untersucht, ob die Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib als Monotherapie auch gegenüber der Kombinationstherapie mit Vemurafenib besteht.

Aus Sicht von Pierre Fabre ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) geforderte Unterteilung des Anwendungsgebiets von Encorafenib/Binimetinib in nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten aus medizinischen Gründen und Gründen der Verfahrensgleichheit nicht sinnvoll. 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO schreibt vor, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zVT heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. In den Nutzenbewertungsverfahren zu Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib wurde jeweils die Gesamtpopulation ohne Berücksichtigung der Vortherapiesituation betrachtet, sodass dieses Vorgehen auch für Encorafenib/Binimetinib angewendet werden sollte.

Außerdem liegt keine medizinische Rationale bezüglich der geforderten Unterteilung der Patientenpopulation in vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten vor. Bei einer Aufteilung des Anwendungsgebiets müssen grundsätzlich beide Teilpopulationen für eine Therapie mit einer BRAF/MEK-Inhibitor-Kombination geeignet sein, da ansonsten Encorafenib/Binimetinib keine Therapieoption für diese Patienten wäre und die Teilpopulation somit nicht im Anwendungsgebiet läge. Eine direkt aufeinanderfolgende Behandlung mit zielgerichteten Therapien in der ersten (nicht-vorbehandelte Situation) und zweiten Linie (vorbehandelte Situation) wird in der klinischen Praxis nicht durchgeführt, da eine zielgerichtete Therapielinie aufgrund von Resistenzbildung beendet wird. Wie bereits molekularbiologisch gezeigt, macht ein weiterer gleichsinniger Eingriff in den MAPK-Signalweg nach Resistenzinduktion durch BRAF/MEK-Inhibition keinen Sinn. Auch in Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Encorafenib/Binimetinib wird darauf hingewiesen, dass die Wirksamkeit der Encorafenib/Binimetinib-Kombination bei Patienten, die zuvor mit einem BRAF-Inhibitor behandelt worden sind, geringer sind. Ähnliche Vermerke liegen ebenfalls in der Fachinformation der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren vor. Entsprechend weisen nach BRAF/MEK-Inhibition verabreichte BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen klinisch eine sehr limitierte Wirkung auf. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Therapiealternative der Immuncheckpoint-Inhibition ist daher primär die Anwendung dieses Therapieprinzips nach erfolgter BRAF/MEK-Inhibition zu erwarten. BRAF/MEK-Inhibitor-vorbehandelte Patienten fallen somit nicht unter das Therapiegebiet von Encorafenib/Binimetinib. Für das vom G-BA festgelegte Teilanwendungsgebiet der vorbehandelten Patienten kommen entsprechend, wenn überhaupt, nur diejenigen Patienten in Frage, die mit einer Immuncheckpoint-Therapie vorbehandelt worden sind. Für diese Patienten kann als Folgetherapie aber nur eine der zielgerichteten Therapieoptionen verwendet werden, da Immuncheckpoint-Therapien aufgrund des gleichen Wirkmechanismus üblicherweise ebenfalls nicht sequentiell angewendet werden. Da somit folglich in beiden Situationen nur die BRAF/MEK-Inhibition als zVT in Frage kommt, ist die Aufteilung des zugelassenen Anwendungsgebietes von Encorafenib/Binimetinib in nicht-vorbehandelte und vorbehandelte Patienten nicht sinnvoll.

Daher gilt aus Sicht von Pierre Fabre die ausgewählte zVT Vemurafenib/Cobimetinib und ein auf dieser Basis gezeigter Zusatznutzen entsprechend für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib.

Die im vorliegenden Dossier dargelegten Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib

basieren auf dem adjustierten indirekten Vergleich der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Studien COLUMBUS und coBRIM über den Brückenkomparator Vemurafenib. Unterstützend werden die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib aus der COLUMBUS-Studie hinzugezogen.

Bei den oben genannten klinischen Prüfungen handelt es sich um qualitativ hochwertige Studien mit dem Evidenzgrad Ib (Tabelle 4-123). Das Verzerrungspotenzial beider Studien wird als niedrig eingestuft und sie weisen somit eine hohe Aussagesicherheit auf.

Patientenrelevante Endpunkte

Das Ausmaß des Zusatznutzens wurde anhand der folgenden Endpunkte untersucht:

Tabelle 4-124: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, die zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden

Endpunktkategorie	Endpunkt	COLUMBUS	coBRIM
Mortalität	Gesamtüberleben (OS)	•	•
Morbidität	Progressionsfreies Überleben (PFS)	•	•
	Gesamtansprechrates (ORR)	•	•
	Dauer des Ansprechens (DOR)	•	•
	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)	•	•
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Funktionsskalen & globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30)	•	•
Unerwünschte Ereignisse	Gesamtraten (inkl. schwere und schwerwiegende Ereignisse)	•	•
	UE besonderen Interesses	•	•
• Endpunkt wurde erhoben OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben); PFS: <i>progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben); ORR: <i>overall response rate</i> (Gesamtansprechrates); TTR: <i>time to response</i> (Zeit bis zum Ansprechen); DOR: <i>duration of response</i> (Dauer des Ansprechens); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>			

Bei den in Tabelle 4-124 genannten Endpunkten handelt es sich ausnahmslos um patientenrelevante, valide Endpunkte. Mortalität, Krankheitssymptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse sind grundsätzlich patientenrelevant. Außerdem werden die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Tumoransprechen als grundsätzlich zur Beurteilung des Gesundheitszustands der Patienten geeignet betrachtet und somit für die Bewertung herangezogen. Alle betrachteten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und in beiden Studien vergleichbar erhoben.

Für den indirekten Vergleich wurden zwei randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studien mit einem auf Studienebene niedrigem Verzerrungspotenzial eingeschlossen. Unter Berücksichtigung der Population, des Studienzeitfensters und der Studiendauer, des Schweregrades der Erkrankung, der Art der Intervention sowie der Wahl der Endpunkte sind die Studiendaten repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag von Patienten mit nicht-resezierbarem oder

metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom. Die Aussagekraft der einzelnen Daten ist somit insgesamt hoch. Da indirekte Vergleiche jedoch generell mit einer gewissen Unsicherheit behaftet sind, muss die Ergebnissicherheit aus diesem Grund mitunter herabgestuft werden. Nichtsdestotrotz ist der hier vorgelegte indirekte Vergleich von hoher Güte, da die Studien coBRIM und COLUMBUS eine sehr hohe Ähnlichkeit aufweisen und für alle Endpunkt-kategorien (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit) Daten in der für die Nutzenbewertung erforderlichen Clusterung und Detailliertheit vorliegen.

Für einen signifikanten Unterschied von Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zur zVT Vemurafenib/Cobimetinib durch den adjustierten indirekten Vergleich von hoher Güte ergibt sich daher aus der vorhandenen Beleglage jeweils ein Hinweis für einen Zusatznutzen für den betrachteten Endpunkt.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten BRAF-V600-

mutierten Melanoms beruht auf § 5 Abs. 7 AM-NutzenV [2]. Gemäß dieser Definition werden die Schweregrade der jeweiligen Endpunkte und das Ausmaß der Verbesserung gegenüber der zVT der Bewertung des Zusatznutzens zugrunde gelegt.

In der folgenden Übersicht sind das Ausmaß des Zusatznutzens in den einzelnen Endpunktkategorien und Endpunkten sowie die zugrundeliegenden Ergebnisse des adjustierten indirekten Vergleichs gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib dargestellt (Tabelle 4-125, Details siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1). Die Ergebnisse des direkten Vergleichs der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie aus der Zulassungsstudie COLUMBUS, welche den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib belegen, sind ebenfalls dem Abschnitt 4.3.2.1.3 zu entnehmen.

So zeigt die COLUMBUS-Studie signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde zur Herleitung des Zusatznutzens die Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie als zVT gewählt. Ziel war es zu prüfen, ob der Vorteil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie auch im indirekten Vergleich gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie vorliegt. Wie bereits oben beschrieben, gilt der Zusatznutzen aus Sicht von Pierre Fabre aus Gründen der Verfahrensgleichheit (5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO) sowie aus medizinischen Gründen ohne Unterteilung für die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet (siehe Abschnitt 4.4.1).

Tabelle 4-125: Übersicht über die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib (signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,05$) sind fett markiert)

Bezeichnung des Endpunktes	Effektmaß; [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,87 [0,60; 1,24]	Kein Zusatznutzen
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^a	HR = 0,81 [0,57; 1,13]	Kein Zusatznutzen
Tumoransprechen ^b		Kein Zusatznutzen
Gesamtansprechrates ^a (ORR)	RR = 1,09 [0,87; 1,36]	
Dauer des Ansprechens ^a (DOR)	HR = 0,90 [0,57; 1,41]	
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)		Beträchtlicher Zusatznutzen
Fatigue	HR = 0,82 [0,58; 1,15]	
Übelkeit und Erbrechen	HR = 0,70 [0,47; 1,04]	
Schmerz	HR = 0,92 [0,63; 1,34]	
Atemnot	HR = 0,82 [0,52; 1,29]	
Schlaflosigkeit	HR = 0,99 [0,64; 1,53]	

Bezeichnung des Endpunktes	Effektmaß; [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Appetitverlust	HR = 0,51 [0,33; 0,77]	
Obstipation	HR = 1,40 [0,87; 2,23]	
Diarrhoe	HR = 0,30 [0,20; 0,45]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte)		Geringer Zusatznutzen
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,73 [0,50; 1,07]	
Körperliche Funktion	HR = 0,85 [0,58; 1,27]	
Rollenfunktion	HR = 0,61 [0,42; 0,87]	
Emotionale Funktion	HR = 0,60 [0,39; 0,94]	
Kognitive Funktion	HR = 1,12 [0,76; 1,66]	
Soziale Funktion	HR = 0,72 [0,49; 1,05]	
Sicherheit		
Unerwünschte Ereignisse^c		Beträchtlicher Zusatznutzen
Zeit bis zum UE	HR = 0,66 [0,50; 0,88]	
Zeit bis zum SUE	HR = 0,51 [0,32; 0,82]	
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte	HR = 0,36 [0,17; 0,76]	
Zeit bis zum UE vom CTCAE Grad ≥ 3	HR = 0,48 [0,34; 0,68]	
Zeit bis zum UE nach SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	HR = 0,61 [0,41; 0,91]	
Zeit bis zum UE Photosensitivitätsreaktion	HR = 0,05 [0,02; 0,12]	
Zeit bis zum UE Rash/Exanthem	HR = 0,22 [0,15; 0,34]	
Zeit bis zum UE Rash/Exanthem vom CTCAE Grad ≥ 3	HR = 0,07 [0,02; 0,24]	
Zeit bis zum UE Diarrhoe	HR = 0,37 [0,24; 0,57]	
Zeit bis zum UE Fieber/Pyrexie	HR = 0,40 [0,23; 0,70]	
Zeit bis zum UE Appetit vermindert	HR = 0,43 [0,21; 0,86]	
Zeit bis zum UE Hypertension	HR = 0,43 [0,20; 0,95]	
Zeit bis zum UE Arthralgie	HR = 0,49 [0,31; 0,77]	
<p>a: Ergebnisse der Prüfarzt-Beurteilung (lokales Review)</p> <p>b: Ergebnisse des bestätigten Tumoransprechens.</p> <p>c: In dieser Darstellung sind nur die UE aufgeführt, die einen signifikanten Unterschied zeigten. Alle weiteren UE sind im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.9 dargestellt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RR: Relatives Risiko; OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben); ORR: <i>overall response rate</i> (Gesamtansprechrate); TTR: <i>time to response</i> (Zeit bis zum Ansprechen); DOR: <i>duration of response</i> (Dauer des Ansprechens); EORTC QLQ-C30: <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30</i>; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i></p>		

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie. Im indirekten Vergleich zur Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie wird das Mortalitätsrisiko um 13 % gesenkt. Dabei handelt es sich um eine deutliche, klinisch relevante Verbesserung der Prognose für Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom, bei denen eine Heilung in der Regel nicht erreicht werden kann. Das mediane OS unter Encorafenib/Binimetinib beträgt 33,6 Monate, während es unter Vemurafenib/Cobimetinib bei nur 22,3 Monaten liegt.

Im direkten Vergleich (COLUMBUS) zur Vemurafenib-Monotherapie wird unter der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie das Mortalitätsrisiko sogar um 39 % gesenkt (HR [95 % KI] = 0,61 [0,466; 0,789], $p = 0,0002$; siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

Insgesamt ist in der Kategorie Mortalität der Nutzen von Encorafenib/Binimetinib gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib ist nicht belegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib. Durch die Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib wird das Risiko für Progression oder Tod um 19 % gesenkt. Das mediane PFS lag unter Encorafenib/Binimetinib bei 13,0 bzw. 14,9 Monaten (lokales bzw. zentrales Review) und unter Vemurafenib/Cobimetinib bei nur 12,3 Monaten (lokales Review). Eine Verlängerung des PFS ist im hohen Maße patientenrelevant, da eine Progression des Tumors mit einer Verschlechterung der Symptomatik in Verbindung gebracht wird und neben der körperlichen Belastung eine enorme psychische Belastung für den Patienten darstellt.

Im direkten Vergleich (COLUMBUS) zu Vemurafenib wurde das Progressionsrisiko sogar um 49 % gesenkt (zentrales Review, HR [95 % KI] = 0,51 [0,394; 0,671], $p < 0,0001$; siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

Insgesamt ist für den Endpunkt PFS der Nutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber der zVT ist nicht belegt.

Tumoransprechen

Unter dem Endpunkt Tumoransprechen werden die Gesamtansprechrates (bestätigtes Ansprechen, ORR), die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) und die Dauer des Ansprechens (bestätigtes Ansprechen, DOR) betrachtet.

Unter Encorafenib/Binimetinib zeigen im indirekten Vergleich 63,5 % bzw. 75,5 % (zentrales bzw. lokales Review) ein bestätigtes Tumoransprechen, während unter Vemurafenib/Cobimetinib-Arm 67,6 % der Patienten ein bestätigtes Tumoransprechen aufwiesen. Das RR

[95 % KI] liegt damit bei 1,09 [0,87; 1,36]. Zudem ist im indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil von Encorafenib/Binimetinib im Hinblick auf die DOR erkennbar (HR [95 % KI] = 0,90 [0,57; 1,41]). Entsprechend lag die mediane DOR unter Encorafenib/Binimetinib bei 18,6 bzw. 16,2 Monaten (zentrales bzw. lokales Review) und unter Vemurafenib/Cobimetinib bei nur 13,0 Monaten.

Im direkten Vergleich (COLUMBUS) zwischen Encorafenib/Binimetinib und der Vemurafenib-Monotherapie zeigen sich statistisch signifikante Vorteile in allen drei Parametern (bestätigte ORR, zentral: RR [95 % KI] = 1,55 [1,26; 1,89], $p < 0,0001$; TTR, zentral: HR [95 % KI] = 1,49 [1,164; 1,913], $p = 0,0016$; bestätigte DOR, zentral: HR [95 % KI] = 0,61 [0,415; 0,904], $p = 0,0135$).

Insgesamt ist für den Endpunkt Tumoransprechen der Nutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gezeigt; ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib ist nicht belegt.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Bezüglich des mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptoms Appetitverlust liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zur zVT vor. Die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Appetitverlust um 10 Punkte ergibt ein HR [95 % KI] von 0,51 [0,33; 0,77]. Darüber hinaus zeigen die Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung (10 Punkte) des Symptoms Diarrhoe einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zur zVT zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie (HR [95 % KI] = 0,30 [0,20; 0,45]). Diarrhoe ist eine bekannte Nebenwirkung des MEK-Inhibitors Vemurafenib, welches ebenfalls bei der Auswertung der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt wird. Schwere Diarrhoe (CTCAE ≥ 3) stellt eine medizinisch relevante Belastung für den Patienten dar.

In Bezug auf die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Atemnot, Schlaflosigkeit und Obstipation zeigen sich im indirekten Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib.

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs gegenüber Vemurafenib (COLUMBUS) weisen bei einer Vielzahl von Symptomen signifikante Unterschiede zugunsten von Encorafenib/Binimetinib auf. Es liegen keine Nachteile für Encorafenib/Binimetinib vor (Details siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1).

Die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen insgesamt eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik unter der Behandlung mit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie und somit eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Vergleich zur zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

Zusammenfassung Morbidität

Die beschriebenen signifikanten Vorteile von Encorafenib/Binimetinib in der Krankheitssymptomatik (Appetitverlust und Diarrhoe) bedeuten, bei vergleichbarer Wirksamkeit in allen

anderen Morbiditätsendpunkten, für den Patienten eine bisher nicht erreichte spürbare Linderung der Erkrankung. Somit besteht mit dieser nachgewiesenen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Die Lebensqualität der untersuchten Patienten wurde mittels der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der globale Gesundheitszustand zeigt im indirekten Vergleich unter der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie einen numerischen Vorteil gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib. Bei den Funktionsskalen körperliche Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion ist ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den Kombinationstherapien erkennbar.

Im Bereich Rollenfunktion (Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte) zeigt die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie einen signifikanten Vorteil gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib (HR [95 % KI] = 0,61 [0,42; 0,87]). Darüber hinaus besteht auch ein signifikanter Unterschied zugunsten von Encorafenib/Binimetinib für den Bereich emotionale Funktion (HR [95 % KI] = 0,60 [0,39; 0,94]).

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs gegenüber Vemurafenib (COLUMBUS) weisen – mit Ausnahme der kognitiven Funktion – bei allen Funktionsskalen sowie dem globalen Gesundheitszustand signifikante Unterschiede zugunsten von Encorafenib/Binimetinib auf. Es liegen keine Nachteile für Encorafenib/Binimetinib vor (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.7).

Die Ergebnisse der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität und damit gemäß § 5 Abs. 7 in Verbindung mit § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV einen **geringen Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Sicherheit

Aufgrund der Unterschiede in der Therapiedauer zwischen Encorafenib/Binimetinib und Vemurafenib/Cobimetinib wird jeweils die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses analysiert.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen signifikante Unterschiede zugunsten der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib in zahlreichen Sicherheitsendpunkten. Es liegen keine signifikanten Nachteile für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie vor. So ist das Risiko für das Auftreten eines UE bzw. SUE unter Encorafenib/Binimetinib signifikant geringer als unter Vemurafenib/Cobimetinib (Zeit bis zum Auftreten eines UE: HR [95 % KI] = 0,66 [0,50; 0,88]); Zeit bis zum Auftreten eines SUE: HR [95 % KI] = 0,51 [0,32; 0,82]).

Außerdem ist die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie mit einer relevanten Vermeidung schwerer Nebenwirkungen assoziiert. Das Risiko für das Auftreten eines schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) ist unter Encorafenib/Binimetinib 52 % geringer als unter der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie (Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , HR [95 % KI] = 0,48 [0,34; 0,68]). Auch die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führt, ist unter Encorafenib/Binimetinib im Vergleich zur zVT signifikant verringert (HR [95 % KI] = 0,36 [0,17; 0,76]).

Bezügliche folgender UE von besonderem Interesse liegen statistisch signifikante Vorteile von Encorafenib/Binimetinib gegenüber der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombination im Hinblick auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses vor: SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (HR [95 % KI] = 0,61 [0,41; 0,91]), Photosensitivitätsreaktionen (HR [95 % KI] = 0,05 [0,02; 0,12]), Rash/Exanthem vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 % KI] = 0,07 [0,02; 0,24]), Rash/Exanthem (HR [95 % KI] = 0,22 [0,15; 0,34]), Diarrhoe (HR [95 % KI] = 0,37 [0,24; 0,57]), Fieber/Pyrexie (HR [95 % KI] = 0,40 [0,23; 0,70]), verminderter Appetit (HR [95 % KI] = 0,43 [0,21; 0,86]), Hypertension (HR [95 % KI] = 0,43 [0,20; 0,95]) und Arthralgie (HR [95 % KI] = 0,49 [0,31; 0,77]). Die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie ist in keinen der untersuchten Sicherheitsendpunkte Vemurafenib/Cobimetinib signifikant unterlegen.

Die ergänzende Betrachtung weiterer Sicherheitsergebnisse aus dem direkten Vergleich (COLUMBUS) von Encorafenib/Binimetinib mit der Vemurafenib-Monotherapie, deren Analyse im indirekten Vergleich aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit entsprechender Daten der coBRIM-Studie nicht möglich war, zeigen zahlreiche statistisch signifikante Vorteile und nur wenige Nachteile für die Kombinationstherapie. Die Analyse der UE nach SOC (insgesamt 25, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.9.2) zeigte statistisch signifikante Vorteile für 6 SOCs (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort; SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen; SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankung; SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen); SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen; SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes) und einen signifikanten Nachteil für 1 SOC (SOC Augenerkrankungen).

Die Analyse der häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Arm auftraten, nach PT (insgesamt 42 PT, siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.9.3) zeigte für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie statistisch signifikante Vorteile für 20 PT (PT Alopezie; PT Arthralgie; PT Appetit vermindert; PT Trockene Haut; PT Erythem; PT Hyperkeratose; PT Keratoakanthom; PT Keratosis pilaris; PT Myalgie; PT Schmerz in einer Extremität; PT palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom; PT palmoplantares Keratoderma; PT Lichtempfindlichkeitsreaktion; PT Pruritus generalis; PT Fieber; PT Ausschlag; PT Ausschlag makulopapulös; PT Papillom der Haut; PT Sonnenbrand, PT Gewicht erniedrigt) und 7 PTs mit statistisch signifikanten Nachteil (PT Abdominalschmerz; PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht; PT Obstipation; PT Schwindelgefühl; PT Muskelkrämpfe; PT Sehen verschwommen; PT Erbrechen). Diese Analysen nach SOC und PT im direkten Vergleich verdeutlichen, dass die statistisch signifikanten Vorteile gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie zugunsten der

Encorafenib/Binimetinib-Kombination überwiegen und die oben aufgeführten Vorteile in der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität untermauern.

Für den Endpunkt Sicherheit ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV basierend auf einer relevanten bis weitgehenden Vermeidung schwerwiegender, und einer bedeutsamen Vermeidung anderer Nebenwirkungen, bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität und einer vergleichbaren Wirksamkeit in allen anderen erhobenen Endpunkten, eine deutliche bis große Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Encorafenib/Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die COLUMBUS-Studie wurde an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt. Die Studienpopulation bestand zu über 85 % aus kaukasischen Teilnehmern. Die coBRIM-Studie wurde ebenfalls an Studienzentren weltweit unter Beteiligung deutscher Zentren durchgeführt und mehr als 90 % der Studienpopulation waren Kaukasier.

Beide Studien bilden die laut Fachinformation relevante Zielpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom ab. Die individuellen systemischen und adjuvanten Vortherapien decken das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Zudem ist der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurde, mit dem in Deutschland vergleichbar.

Zusammenfassend sind die Studienergebnisse und damit auch die Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Encorafenib/Binimetinib gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Fazit zum Zusatznutzen

Das maligne Melanom ist der Hauttumor mit der höchsten Metastasierungsrate und für einen Anteil von mehr als 90% aller Hauttumor-bedingten Todesfälle verantwortlich. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt im metastasierten Stadium nur noch bei 15–20 %. Die Prognose ist in diesem fortgeschrittenen Stadium nach wie vor sehr schlecht und eine Heilung unwahrscheinlich. Ziele der Behandlung sind daher primär die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) sowie eine lange Erhaltung einer adäquaten Lebensqualität. Unter den bisher verfügbaren systemischen Therapien treten häufig behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse auf, in deren Folge eine Therapieunterbrechung oder -modifikation, in einigen Fällen sogar ein Therapieabbruch, notwendig werden kann. Daher ist eine verbesserte Verträglichkeit der Medikation ein weiteres bedeutsames Behandlungsziel.

Für die systemische Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation stehen in Deutschland derzeit die BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib zur Verfügung, die nach individueller Entscheidung des behandelnden Arztes und des Patienten, abhängig von der jeweiligen Situation des Patienten, der Erkrankungssituation sowie der Präferenz des Arztes und des Patienten ausgewählt werden. Diese beiden Therapieoptionen unterscheiden sich im Wesent-

lichen nicht bezüglich ihrer Wirksamkeit, weisen aber deutliche patientenrelevante Unterschiede hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils auf. Daher ist es für die Behandlung des BRAF-V600-mutierten Melanoms von großer Relevanz neue Therapieoptionen mit hoher Wirksamkeit aber gleichzeitig auch gutem Nebenwirkungsprofil zur Verfügung zu haben.

Der oben dargestellte Zusatznutzen der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber Vemurafenib/Cobimetinib besteht in der Überlegenheit bezüglich der Verbesserung der Krankheitssymptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils in Verbindung mit tendenziell günstigeren Wirksamkeitsparametern, einschließlich des Gesamtüberlebens.

Die verbesserte Wirksamkeit und Verträglichkeit gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie ist basierend auf der randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudie COLUMBUS nachgewiesen. Um diesen Vorteil von Encorafenib/Binimetinib auch gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib aufzuzeigen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich über Vemurafenib als Brückenkomparator durchgeführt. Der indirekte Vergleich zeigt die Überlegenheit von Encorafenib/Binimetinib hinsichtlich der Krankheitssymptomatik, der Lebensqualität und des Auftretens unerwünschter Ereignisse gegenüber der zVT Vemurafenib/Cobimetinib.

Aus Sicht von Pierre Fabre gilt der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von Encorafenib/Binimetinib, da 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO vorschreibt, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten und bei den Nutzenbewertungsverfahren zu Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib die Gesamtpopulation betrachtet wurde. Wie in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, liegt darüber hinaus auch keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientenpopulation vor.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt daher ausschließlich auf Basis der Gesamtpopulation.

Basierend auf den hier dargelegten Analysen liegt für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF-V600-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gemäß § 5 Abs. 7 der AM-NutzenV vor, der für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet gilt.

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

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

Analog zu den Nutzenbewertungsverfahren der BRAF/MEK-Inhibitor-Kombinationen Vemurafenib/Cobimetinib und Dabrafenib/Trametinib gilt der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. Dieses Vorgehen entspricht 5. Kap. § 6 Abs. 5 VerfO, der vorschreibt, dass für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen ist, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 dargestellt, ist die zVT für vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten gleichermaßen Vemurafenib/Cobimetinib, da keine medizinische Rationale zur Unterteilung der Patientenpopulation vorliegt.

Darüber hinaus wurden in der COLUMBUS-Studie nur ein vernachlässigbar geringer Prozentsatz und in coBRIM keine im Rahmen der Erstlinie vorbehandelten Patienten eingeschlossen, sodass keine separate Auswertung bezüglich einer vorbehandelten Patientengruppe erfolgen konnte. Wie das Vorgehen in den oben genannten Nutzenbewertungsverfahren zeigt, ist außerdem davon auszugehen, dass für vorbehandelte und nicht-vorbehandelte Patienten eine vergleichbare Wirksamkeit der Therapie vorliegt.

Tabelle 4-126: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. ^a	Beträchtlich
Erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. Nicht-vorbehandelt	Beträchtlich
Vorbehandelt	Nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich)
^a Aus Sicht von Pierre Fabre sollte für die frühe Nutzenbewertung von Encorafenib/Binimetinib die Gesamtpopulation betrachtet werden. Die Unterteilung für die Teilpopulationen nicht vorbehandelter und vorbehandelter Patienten mit BRAF-V600-Mutation wird ergänzend vorgenommen, um die formalen Anforderungen des G-BA zu erfüllen.	

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.

Für die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib/Cobimetinib oder Dabrafenib/Trametinib (siehe Modul 3.1) liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Da gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 VerfO eine Verknüpfung zweier Wirkstoffe mit „oder“ eine gleichwertige Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie bedeutet, steht es dem pharmazeutischen Unternehmer in diesem Fall frei, welche der Optionen für die Herleitung des Zusatznutzens gewählt wird. Für die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib wurde daher ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher [1] im Vergleich zur zVT Vemurafenib/Cobimetinib durchgeführt.

Anhand einer systematischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurden RCTs identifiziert, die als Grundlage für den indirekten Vergleich von Encorafenib/Binimetinib mit Vemurafenib/Cobimetinib dienen.

Die randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie COLUMBUS vergleicht die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie gegenüber der Vemurafenib-Monotherapie. Die selektierte Vemurafenib/Cobimetinib-Studie coBRIM vergleicht diese Kombinationstherapie mit der Vemurafenib-Monotherapie. Die coBRIM-Studie diente als Grundlage zur Nutzenbewertung der Vemurafenib/Cobimetinib-Kombinationstherapie [25]. In beiden Studien wurden patientenrelevante Endpunkte aus den Bereichen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit erhoben.

Insgesamt sind die beiden ausgewählten Studien hinsichtlich Studiendesign, Studienzeitfenster und Studiendauer, Indikation, demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientenpopulation, Behandlungsdauer und patientenrelevanten Endpunkten für einen adjustierten indirekten Vergleich im hohen Maße geeignet.

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

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

Nicht zutreffend, es werden keine nicht randomisierten Studien vorgelegt.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) 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 2006¹⁶) 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

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

Nicht zutreffend, es werden keine Surrogatendpunkte herangezogen.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-127: Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien

Studie	Abkürzung im Dossier	Quellen
CMEK162B2301 ^a	COLUMBUS	Studienberichte [35, 36] Publikationen [37-39] Studienregistereinträge [26-30]
GO28141 ^b	coBRIM	Publikationen [40-47] Studienregistereinträge [31-34]
^a Die Studie CMEK162B2301 (NCT01909453) wird im Rahmen des Dossiers als COLUMBUS bezeichnet. ^b Die Studie GO28141 (NCT01689519; EUCTR 2012-003008-11) wird im Rahmen des Dossiers als coBRIM bezeichnet.		

4.7 Referenzliste

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

1. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*; 50(6):683-91.
2. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2010 (zuletzt geändert 4. Mai 2017)): Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). [Zugriff: 26.08.2018]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-003, Encorafenib und Binimetinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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). [Zugriff: 08.02.2018]. URL: 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.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2531/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): 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 - Cobimetinib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2607/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): 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 - Vemurafenib. [Zugriff: 08.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1943/2014-03-06_AM-RL-XII_Vemurafenib_2013-09-15-D-074_BAnz.pdf.
8. Roche Registration GmbH (2012): Zelboraf® 240 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Roche Registration GmbH (2015): Cotellic® 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in

- MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association : JMLA; 94(4):451-5.
11. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [Zugriff: 06.04.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf.
 12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Allgemeine Methoden, Version 5.0. [Zugriff: 06.04.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.
 13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2011): Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. [Zugriff: 06.04.2018]. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/a10-05-aussagekraft-von-surrogatparametern-in-der-onkologie-rapid-report.1325.html>.
 14. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. (2016): Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. European journal of cancer (Oxford, England : 1990); 63:201-17.
 15. Pazdur R (2008): Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. The oncologist; 13 Suppl 2:19-21.
 16. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. (2002): Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 20(17):3665-73.
 17. Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. (2008): Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. Medical oncology (Northwood, London, England); 25(1):81-7.
 18. Victorson D, Soni M, Cella D (2006): Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer; 106(3):494-504.
 19. Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ, et al. (2011): Does complete response to systemic therapy in patients with stage IV melanoma translate into long-term survival? Melanoma research; 21(1):84-90.
 20. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute; 85(5):365-76.
 21. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J (1998): Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology; 16(1):139-44.
 22. Pickard AS, Neary MP, Cella D (2007): Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health and quality of life outcomes; 5:70.
 23. Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN (2009): Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 12(8):1144-50.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Trametinib. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3668/2016-03-17_AM-RL-XII_Trametinib_2015-10-01-D-183_TrG.pdf.
25. Roche Pharma AG (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Cobimetinib (Cotellic®) - Modul 4. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1253/2015-11-26_Modul4_Cobimetinib.pdf.
26. Array BioPharma (2013): CMEK162B2301 - Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01909453). Stand des Eintrags: 21.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01909453>
27. Array BioPharma Inc (2013): CMEK162B2301 - A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (EUCTR2013-001176-38-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001176-38-NL>
28. Array BioPharma (2013): CMEK162B2301 - A 2-part Phase III Randomized, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01909453). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909453>
29. Novartis Pharmaceuticals (2013): CMEK162B2301 NCT01909453 - A Phase III Randomized, 3-arm, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 and LGX818 Monotherapy Compared With Vemurafenib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (DRKS00005232). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005232>
30. Array BioPharma Inc (2013): CMEK162B2301 - A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - EU-CTR (2013-001176-38). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38
31. Hoffmann-La Roche (2012): GO28141 2012-003008-11 (EudraCT Number) - A Study Comparing Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01689519). Stand des Eintrags: 28.09.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01689519>
32. Hoffmann-La Roche (2012): 2012-003008-11 GO28141 - A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus GDC-0973 in Previously Untreated BRAF^{V600}-Mutation Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01689519). Stand

- des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689519>
33. Hoffmann-La Roche (2012): 2012-003008-11 GO28141 NCT01689519 - A Phase Iii, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus Gdc-0973 (Cobimetinib) in Previously Untreated BRAF-V600-Mutation Positive Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - Who Ictrp (DRKS00004509). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004509>
 34. F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): GO28141 - BRAF-V-600-Mutation Positive Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - Eu-Ctr (2012-003008-11). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003008-11
 35. Array BioPharma Inc. (2017): Clinical Study Report: A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. Studienbericht der Studie CMEK162B2301.
 36. Array BioPharma Inc. (2018): Clinical Study Report Addendum: A 2-part Phase III Randomized, Open-label, Multicenter Study of LGX818 plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. Studienbericht der Studie CMEK162B2301.
 37. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2018): Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21.
 38. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2018): Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; Epub 2018 Sep 12.
 39. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2018): Supplement to: Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*;
 40. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. (2014): Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*; 371(20):1867-76.
 41. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. (2014): Supplement to (supplemental material): Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*; 371(20):1867-76.
 42. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. (2014): Supplement to (protocol): Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *The New England journal of medicine*; 371(20):1867-76.
 43. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. (2016): Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 17(9):1248-60.
 44. de la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, Venosa A, Larkin J, McArthur GA, et al. (2017): Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients

- with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *Journal of translational medicine*; 15(1):146.
45. Dreno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, et al. (2017): Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*; 28(5):1137-44.
 46. Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M, et al. (2018): Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAF(V600) mutation-positive melanoma. *British journal of cancer*; 118(6):777-84.
 47. Wongchenko MJ, Ribas A, Dréno B, Ascierto PA, McArthur GA, Gallo JD, et al. (2018): Association of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression with treatment outcomes in patients with BRAF mutation-positive melanoma treated with vemurafenib or cobimetinib combined with vemurafenib. *Pigment Cell & Melanoma Research*; 31(4):516-22.
 48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Cobimetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1254/2016-03-11_A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
 49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2016): Cobimetinib – Addendum zum Auftrag A15-52. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1402/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_Addendum.pdf.
 50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Cobimetinib. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3803/2016-06-02_AM-RL-XII_Cobimetinib_D-196_TrG.pdf.
 51. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2018): Leitlinie Melanom - S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Langversion 3.1) [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
 52. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. (2011): Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*; 29(10):1239-46.
 53. Menzies AM, Haydu LE, Visintin L, Carlino MS, Howle JR, Thompson JF, et al. (2012): Distinguishing clinicopathologic features of patients with V600E and V600K BRAF-mutant metastatic melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*; 18(12):3242-9.
 54. European Medicines Agency (EMA) (2018): CHMP Assessment Report - Mektovi.
 55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2758/2014-04-03_AM-RL-XII_Dabrafenib_2013-10-01-D-076_TrG.pdf.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab. [Zugriff: 15.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Tabelle 4-128: Suchstrategie für RCT in MEDLINE (Encorafenib/Binimetinib)

Datenbankname	Ovid MEDLINE®1946 to July Week 5 2018, Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations August 14, 2018; Ovid MEDLINE® Daily Update August 14, 2018	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	15.08.2018	
Zeitsegment	1946 to 2018 August, 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib*.mp.	35
2	braftovi*.mp.	0
3	"LGX 818".mp.	1
4	LGX818*.mp.	15
5	LGX-818*.mp.	1
6	"ONO 7702".mp.	0
7	ONO7702*.mp.	0
8	ONO-7702*.mp.	0
9	"CS 2289".mp.	0
10	CS-2289*.mp.	0
11	CS2289*.mp.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	40
13	binimetinib*.mp.	49
14	mektovi*.mp.	0
15	"MEK 162".mp.	8
16	MEK162*.mp.	72
17	MEK-162*.mp.	8
18	"ARRY 162".mp.	1
19	ARRY162*.mp.	0
20	ARRY-162*.mp.	1
21	"ARRY 438162".mp.	2
22	ARRY438162*.mp.	0
23	ARRY-438162*.mp.	2
24	"ONO 7703".mp.	0
25	ONO7703*.mp.	0
26	ONO-7703*.mp.	0
27	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	102

28	12 or 27	126
29	randomized controlled trial.pt.	466883
30	randomized.mp.	740827
31	placebo.mp.	194310
32	29 or 30 or 31	798437
33	28 and 32	7
Die MeSH-terms „encorafenib“ und „binimetinib“ ergaben keine Treffer und wurden daher nicht mit aufgeführt.		

Tabelle 4-129: Suchstrategie für RCT in EMBASE (Encorafenib/Binimetinib)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	15.08.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 August, 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "encorafenib"/	202
2	encorafenib*.mp.	209
3	braftovi*.mp.	0
4	"LGX 818".mp.	95
5	LGX818*.mp.	52
6	LGX-818*.mp.	95
7	"ONO 7702".mp.	0
8	ONO7702*.mp.	0
9	ONO-7702*.mp.	0
10	"CS 2289".mp.	0
11	CS-2289*.mp.	0
12	CS2289*.mp.	0
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	259
14	exp "binimetinib"/	373
15	binimetinib*.mp.	377
16	mektovi*.mp.	0
17	"MEK 162".mp.	177
18	MEK162*.mp.	124
19	MEK-162*.mp.	177
20	"ARRY 162".mp.	32
21	ARRY162*.mp.	1

22	ARRY-162*.mp.	32
23	"ARRY 438162".mp.	109
24	ARRY438162*.mp.	0
25	ARRY-438162*.mp.	109
26	"ONO 7703".mp.	0
27	ONO7703*.mp.	0
28	ONO-7703*.mp.	0
29	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	513
30	13 or 29	620
31	random*.tw.	1254893
32	placebo*.mp.	399770
33	double-blind*.tw.	182825
34	31 or 32 or 33	1488604
35	30 and 34	86

Tabelle 4-130: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries (Encorafenib/Binimetinib)

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	15.08.18	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung auf Trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib*	18
2	braftovi*	0
3	"LGX 818"	0
4	LGX818*	3
5	LGX-818*	3
6	"ONO 7702"	0
7	ONO7702*	0
8	ONO-7702*	0
9	"CS 2289"	0
10	CS-2289*	0
11	CS2289*	0
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	20
13	binimetinib*	33
14	mektovi*	0
15	"MEK 162"	2
16	MEK162*	11
17	MEK-162*	11
18	"ARRY 162"	0
19	ARRY162*	0
20	ARRY-162*	0
21	"ARRY 438162"	2
22	ARRY438162*	0
23	ARRY-438162*	0
24	"ONO 7703"	0
25	ONO7703*	0
26	ONO-7703*	0
27	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	39
28	#12 OR #27	43
29	Einschränkung auf Trials	42

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-131: Suchstrategie für RCT in MEDLINE (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)

Datenbankname	Ovid MEDLINE®1946 to July Week 5 2018, Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations August 14, 2018; Ovid MEDLINE® Daily Update August 14, 2018	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	15.08.2018	
Zeitsegment	1946 to 2018 August, 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib*.mp.	35
2	braftovi*.mp.	0
3	"LGX 818".mp.	1
4	LGX818*.mp.	15
5	LGX-818*.mp.	1
6	"ONO 7702".mp.	0
7	ONO7702*.mp.	0
8	ONO-7702*.mp.	0
9	"CS 2289".mp.	0
10	CS-2289*.mp.	0
11	CS2289*.mp.	0
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	40
13	binimetinib*.mp.	49
14	mektovi*.mp.	0
15	"MEK 162".mp.	8
16	MEK162*.mp.	72
17	MEK-162*.mp.	8
18	"ARRY 162".mp.	1
19	ARRY162*.mp.	0
20	ARRY-162*.mp.	1
21	"ARRY 438162".mp.	2
22	ARRY438162*.mp.	0
23	ARRY-438162*.mp.	2
24	"ONO 7703".mp.	0
25	ONO7703*.mp.	0
26	ONO-7703*.mp.	0

27	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	102
28	12 or 27	126
29	randomized controlled trial.pt.	466883
30	randomized.mp.	740827
31	placebo.mp.	194310
32	29 or 30 or 31	798437
33	28 and 32	7
Die MeSH-terms „encorafenib“ und „binimetinib“ ergaben keine Treffer und wurden daher nicht mit aufgeführt.		

Tabelle 4-132: Suchstrategie für RCT in EMBASE (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	15.08.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 August, 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "encorafenib"/	202
2	encorafenib*.mp.	209
3	braftovi*.mp.	0
4	"LGX 818".mp.	95
5	LGX818*.mp.	52
6	LGX-818*.mp.	95
7	"ONO 7702".mp.	0
8	ONO7702*.mp.	0
9	ONO-7702*.mp.	0
10	"CS 2289".mp.	0
11	CS-2289*.mp.	0
12	CS2289*.mp.	0
13	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	259
14	exp "binimetinib"/	373
15	binimetinib*.mp.	377
16	mektovi*.mp.	0
17	"MEK 162".mp.	177
18	MEK162*.mp.	124
19	MEK-162*.mp.	177

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

20	"ARRY 162".mp.	32
21	ARRY162*.mp.	1
22	ARRY-162*.mp.	32
23	"ARRY 438162".mp.	109
24	ARRY438162*.mp.	0
25	ARRY-438162*.mp.	109
26	"ONO 7703".mp.	0
27	ONO7703*.mp.	0
28	ONO-7703*.mp.	0
29	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	513
30	13 or 29	620
31	random*.tw.	1254893
32	placebo*.mp.	399770
33	double-blind*.tw.	182825
34	31 or 32 or 33	1488604
35	30 and 34	86

Tabelle 4-133: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	15.08.18	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung auf Trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib*	18
2	braftovi*	0
3	"LGX 818"	0
4	LGX818*	3
5	LGX-818*	3
6	"ONO 7702"	0
7	ONO7702*	0
8	ONO-7702*	0
9	"CS 2289"	0
10	CS-2289*	0
11	CS2289*	0

12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	20
13	binimetinib*	33
14	mektovi*	0
15	"MEK 162"	2
16	MEK162*	11
17	MEK-162*	11
18	"ARRY 162"	0
19	ARRY162*	0
20	ARRY-162*	0
21	"ARRY 438162"	2
22	ARRY438162*	0
23	ARRY-438162*	0
24	"ONO 7703"	0
25	ONO7703*	0
26	ONO-7703*	0
27	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	39
28	#12 OR #27	43
29	Einschränkung auf Trials	42

Tabelle 4-134: Suchstrategie für RCT in MEDLINE (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib)

Datenbankname	Ovid MEDLINE®1946 to July Week 5 2018, Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations August 14, 2018; Ovid MEDLINE® Daily Update August 14, 2018	
Suchoberfläche	Ovid (Advanced Search)	
Datum der Suche	15.08.2018	
Zeitsegment	1946 to 2018 August, 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "melanoma"/	87350
2	melanom*.mp.	119821
3	"skin neoplasm*".mp	112021
4	"skin tumor*".mp.	6048
5	"Skin Cancer*".mp.	19099
6	"Cancer* of skin".mp.	999
7	"Cancer* of the skin".mp.	2181

8	“malign* melanom*”.mp.	26139
9	Hautkrebs*.mp.	137
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	201579
11	Cobimetinib*.mp.	118
12	Cotellic*.mp.	2
13	CBM*.mp.	5145
14	CTB*.mp.	4048
15	“RG 7421“.mp.	0
16	RG7421*.mp.	0
17	RG-7421*.mp.	0
18	“RG 7420“.mp.	0
19	RG7420*.mp.	0
20	RG-7420*.mp.	0
21	“GDC-0973“.mp.	88
22	GDC0973*.mp.	0
23	GDC-0973*.mp.	88
24	“XL 518“.mp.	0
25	XL518*.mp.	4
26	XL-518*.mp.	0
27	“RO 5514041“.mp.	0
28	RO5514041*.mp.	0
29	RO-5514041*.mp.	0
30	“EXEL 04285518“.mp.	0
31	EXEL04285518*.mp.	0
32	EXEL-04285518*.mp.	0
33	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	9341
34	Vemurafenib*.mp.	1837
35	Zelboraf*.mp.	36
36	PLX*.mp.	1398
37	“PLX 4032“.mp.	19
38	PLX4032*.mp.	153
39	PLX-4032*.mp.	19
40	“RO 5185426“.mp.	0
41	RO5185426*.mp.	2
42	RO-5185426*.mp.	0
43	“RG 7204“.mp.	0

44	RG7204*.mp.	22
45	RG-7204*.mp.	0
46	“R 7204”.mp.	0
47	R7204*.mp.	0
48	R-7204*.mp.	0
49	34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48	3060
50	33 or 49	12306
51	10 and 50	1661
52	randomized controlled trial.pt.	466883
53	randomized.mp.	740827
54	placebo.mp.	194310
55	52 or 53 or 54	798437
56	51 and 55	90

Tabelle 4-135: Suchstrategie für RCT in EMBASE (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib)

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	15.08.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 August, 14	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [10]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp "cutaneous melanoma"/	3933
2	exp "melanoma skin cancer"/	3169
3	exp "melanoma"/	131196
4	melanom*.mp.	166852
5	"skin neoplasm*".mp.	3049
6	"skin tumor*".mp.	32587
7	“Skin Cancer*”.mp.	40004
8	“Cancer* of skin”.mp.	1379
9	“Cancer* of the skin”.mp.	2807
10	“malign* melanom*”.mp.	31600
11	Hautkrebs*.mp.	258
12	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11	215597
13	exp “cobimetinib“/	544
14	Cobimetinib*.mp.	567

15	Cotellic*.mp.	20
16	CBM*.mp.	7242
17	CTB*.mp.	4447
18	“RG 7421“.mp.	7
19	RG7421*.mp.	0
20	RG-7421*.mp.	7
21	“RG 7420“.mp.	4
22	RG7420*.mp.	1
23	RG-7420*.mp.	4
24	“GDC-0973“.mp.	187
25	GDC0973*.mp.	11
26	GDC-0973*.mp.	187
27	“XL 518“.mp.	50
28	XL518*.mp.	6
29	XL-518*.mp.	51
30	“RO 5514041“.mp.	2
31	RO5514041*.mp.	0
32	RO-5514041*.mp.	2
33	“EXEL 04285518“.mp.	0
34	EXEL04285518*.mp.	0
35	EXEL-04285518*.mp.	0
36	13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	12362
37	exp “vemurafenib“/	5284
38	Vemurafenib*.mp.	5488
39	Zelboraf*.mp.	416
40	PLX*.mp.	2769
41	“PLX 4032“.mp.	765
42	PLX4032*.mp.	406
43	PLX-4032*.mp.	765
44	“RO 5185426“.mp.	47
45	RO5185426*.mp.	12
46	RO-5185426*.mp.	47
47	“RG 7204“.mp.	83
48	RG7204*.mp.	60
49	RG-7204*.mp.	83
50	“R 7204“.mp.	4

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

51	R7204*.mp.	1
52	R-7204*.mp.	4
53	37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52	7369
54	36 or 53	19304
55	12 and 54	4805
56	random*.tw.	1254893
57	placebo*.mp.	399770
58	double-blind*.tw.	182825
59	56 or 57 or 58	1488604
60	55 and 59	416

Tabelle 4-136: Suchstrategie für RCT in den Cochrane Libraries (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib)

Datenbankname	Cochrane Database	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	15.08.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Einschränkung auf Trials (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Cobimetinib*	77
2	Cotellic*	0
3	CBM*	659
4	CTB*	467
5	“RG 7421“	0
6	RG7421*	0
7	RG-7421*	0
8	“RG 7420“	0
9	RG7420*	0
10	RG-7420*	0
11	“GDC-0973“	9
12	GDC0973*	0
13	GDC-0973*	0
14	“XL 518“	0
15	XL518*	0
16	XL-518*	0
17	“RO 5514041“	0

18	RO5514041*	0
19	RO-5514041*	0
20	“EXEL 04285518”	0
21	EXEL04285518*	0
22	EXEL-04285518*	0
23	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 or #19 OR #20 OR #21 OR #22	1206
24	Vemurafenib*	181
25	Zelboraf*	3
26	PLX*	38
27	“PLX 4032”	0
28	PLX4032*	10
29	PLX-4032*	10
30	“RO 5185426”	0
31	RO5185426*	7
32	RO-5185426*	7
33	“RG-7204”	0
34	RG7204*	5
35	RG-7204*	5
36	“R-7204”	0
37	R7204*	0
38	R-7204*	0
39	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38	212
40	#23 OR #39	1367
	[Trials]	1051

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-137: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (Encorafenib/Binimetinib)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Advanced Search (Expert Search): (Binimetinib OR mektovi OR "MEK162" OR "MEK-162" OR "MEK 162" OR "ARRY-438162" OR "ARRY 438162" OR "ARRY438162" OR "ARRY-162" OR "ARRY 162" OR "ARRY162" OR "ONO-7703") AND (Encorafenib OR braftovi OR "LGX818" OR "LGX-818" OR "LGX 818" OR "ONO-7702")
Treffer	10
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Basic Search: (Binimetinib OR mektovi OR "MEK162" OR "MEK-162" OR "MEK 162" OR "ARRY-438162" OR "ARRY 438162" OR "ARRY438162" OR "ARRY-162" OR "ARRY 162" OR "ARRY162" OR "ONO-7703") AND (Encorafenib OR braftovi OR "LGX818" OR "LGX-818" OR "LGX 818" OR "ONO-7702")
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Reguläre Suchmaske: Binimetinib* OR mektovi* OR MEK162* OR MEK-162* OR ARRY-438162* OR ARRY438162* OR ARRY-162* OR ARRY162* OR ONO-7703* OR Encorafenib* OR braftovi* OR LGX818* OR LGX-818* OR ONO-7702
Treffer	184 Treffer für 75 Studien
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Suche in „Textfelder“ und in „active substance“: Binimetinib ODER MEK162 ODER ARRY-438162 ODER Encorafenib ODER LGX818
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-138: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Advanced Search (Expert Search): (Binimetinib OR mektovi OR "MEK162" OR "MEK-162" OR "MEK 162" OR "ARRY-438162" OR "ARRY 438162" OR "ARRY438162" OR "ARRY-162" OR "ARRY 162" OR "ARRY162" OR "ONO-7703") AND (Encorafenib OR braftovi OR "LGX818" OR "LGX-818" OR "LGX 818" OR "ONO-7702")
Treffer	10
Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Basic Search: (Binimetinib OR mektovi OR "MEK162" OR "MEK-162" OR "MEK 162" OR "ARRY-438162" OR "ARRY 438162" OR "ARRY438162" OR "ARRY-162" OR "ARRY 162" OR "ARRY162" OR "ONO-7703") AND (Encorafenib OR braftovi OR "LGX818" OR "LGX-818" OR "LGX 818" OR "ONO-7702")
Treffer	7

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Reguläre Suchmaske: Binimetinib* OR mektovi* OR MEK162* OR MEK-162* OR ARRY-438162* OR ARRY438162* OR ARRY-162* OR ARRY162* OR ONO-7703* OR Encorafenib* OR braftovi* OR LGX818* OR LGX-818* OR ONO-7702
Treffer	184 Treffer für 75 Studien
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Suche in „Textfelder“ und in „active substance“: Binimetinib ODER MEK162 ODER ARRY-438162 ODER Encorafenib ODER LGX818
Treffer	10

Tabelle 4-139: Suchstrategie der Recherche in Studienregistern (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Advanced Search (Expert Search): (cobimetinib OR cotellic OR CBM OR CTB OR "RG-7421" OR "RG 7421" OR "RG7421" OR "RG-7420" OR "RG7420" OR "RG 7420" OR "GDC-0973" OR "GDC 0973" OR "GDC0973" OR "XL-518" OR "XL518" OR "XL 518" OR "RO-5514041" OR "RO5514041" OR "RO 5514041" OR "EXEL-04285518" OR "EXEL04285518" OR "EXEL 04285518") AND (vemurafenib OR zelboraf OR "PLX-4032" OR "PLX4032" OR "PLX 4032" OR "RO5185426" OR "RO 5185426" OR "RO-5185426" OR "RG7204" OR "RG-7204" OR "RG 7204")
Treffer	41

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Basic search: (cobimetinib OR cotelic OR CBM OR CTB OR "RG-7421" OR "RG 7421" OR "RG7421" OR "RG-7420" OR "RG7420" OR "RG 7420" OR "GDC-0973" OR "GDC 0973" OR "GDC0973" OR "XL-518" OR "XL518" OR "XL 518" OR "RO-5514041" OR "RO5514041" OR "RO 5514041" OR "EXEL-04285518" OR "EXEL04285518" OR "EXEL 04285518") AND (vemurafenib OR zelboraf OR "PLX-4032" OR "PLX4032" OR "PLX 4032" OR "RO5185426" OR "RO 5185426" OR "RO-5185426" OR "RG7204" OR "RG-7204" OR "RG 7204")
Treffer	14
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Reguläre Suchmaske: cobimetinib* OR cotelic* OR CBM* OR CTB* OR RG-7421* OR RG-7420* OR GDC-0973* OR XL-518* OR RO-5514041* OR EXEL-04285518* OR vemurafenib* OR zelboraf* OR PLX-4032* OR RO-5185426* OR RG-7204*
Treffer	569 records for 369 trials
Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	16.08.2018
Suchstrategie	Suche in „Textfelder“ und in „active substance“: Cobimetinib ODER cotelic ODER CTB ODER GDC-0973 ODER Vemurafenib ODER zelboraf ODER RO5185426 ODER RG7204 (aufgrund der eingeschränkten Suchmöglichkeit wurden die folgenden Synonyme einzeln geprüft und ausgeschlossen: CBM, RG-7421, RG-7420, XL-518, RO-5514041, EXEL-04285518, PLX-4032)
Treffer	20 (active substance), 20 (Textfelder)

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 4.2.1 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

Tabelle 4-140: Im Volltext gesichtete und ausgeschlossene Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche (indirekter Vergleich; Vemurafenib/Cobimetinib)

#	Quelle	Ausschlussgrund
01	Daud, A., et al. (2017). "Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients." J Hematol Oncol 10(1): 3.	A5

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Tabelle 4-141: Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien (direkter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03235245	European Organisation for Research, Treatment of Cancer - EORTC (2017): EORTC-1612-MG 2017-002887-42 (EudraCT Number) – Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib - ClinicalTrials.gov (NCT03235245). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03235245	A2 (Intervention)
2	NCT02834364	University of Heidelberg Medical Center (2016): CLGX818ADE01T 2014-004597-42 (EudraCT Number) - BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02834364). Stand des Eintrags: 15.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02834364	A1 (Indikation)
3	NCT02928224	Array BioPharma (2016): ARRAY-818-302 2015-005805-35 (EudraCT Number) - Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab With a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02928224). Stand des Eintrags: 06.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02928224	A1 (Indikation)
4	NCT02902042	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2016): IST-818.201X - Open Label, Multicentre Study of Encorafenib + Binimetinib + PD (Programmed Cell Death Protein) -1 Antibody Pembrolizumab - ClinicalTrials.gov (NCT02902042). Stand des Eintrags: 09.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02902042	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
5	NCT02263898	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2014): 14-000616 NCI-2014-01971 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 14-000616 (Other Identifier: Jonsson Comprehensive Cancer Center) P01CA168585 (U.S. NIH Grant/Contract) P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) - Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations - ClinicalTrials.gov (NCT02263898). Stand des Eintrags: 22.12.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02263898	A5 (Studientyp)
6	NCT02631447	Fondazione Melanoma Onlus (2015): SECOMBIT 2014-004842-92 (EudraCT Number) - Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study - ClinicalTrials.gov (NCT02631447). Stand des Eintrags: 21.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631447	A2 (Intervention)
7	NCT02159066	Array BioPharma (2014): CLGX818X2109 - LGX818 and MEK162 in Combination with a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02159066). Stand des Eintrags: 27.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159066	A2 (Intervention)
8	NCT01909453	Array BioPharma (2013): CMEK162B2301 - Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01909453). Stand des Eintrags: 21.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01909453	A3 (Komparator)
9	NCT01543698	Array BioPharma (2012): CMEK162X2110 2011-005875-17 (EudraCT Number) - A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT01543698). Stand des Eintrags: 28.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01543698	A5 (Studientyp)
10	NCT01820364	Array BioPharma (2013): CLGX818X2102 2012-004798-17 (EudraCT Number) - LGX818 in Combination with Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01820364). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01820364	A2 (Intervention)
EU-CTR			
11	2015-005805-35	Array BioPharma Inc (2016): ARRAY-818-302 - A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		BRAF V600E mutant Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2015-005805-35). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35	
12	2013-004552-38	Array BioPharma Inc (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - EU-CTR (2013-004552-38). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38	A2 (Intervention)
13	2014-004842-92	Fondazione Melanoma Onlus (2016): SECOMBIT - A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation - EU-CTR (2014-004842-92). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	A2 (Intervention)
14	2012-004798-17	Novartis Pharma Services Ag (2013): CLGX818X2102 - Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - EU-CTR (2012-004798-17). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17	A2 (Intervention)
15	2011-005875-17	Array Biopharma Inc (2012): CMEK162X2110 - A Phase Ib/II, multicenter, open-label, dose escalation study of LGX818 in combination with MEK162 in adult patients with BRAF V600 - dependent advanced solid tumors - EU-CTR (2011-005875-17). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17	A2 (Intervention)
16	2013-001176-38	Array BioPharma Inc (2013): CMEK162B2301 - A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - EU-CTR (2013-001176-38). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38	A3 (Komparator)
17	2017-002887-42	European Organisation for Research, Treatment of Cancer (2018): EORTC-1612-MG - Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation: an EORTC randomized phase II	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		study (EBIN) - EU-CTR (2017-002887-42). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
WHO ICTRP			
18	2007-007859-14	Array BioPharma Inc (2008): ARRAY-162-201 - A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo Controlled Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Arry-438162, Administered Orally Daily in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Incompletely Responsive to Methotrexate - Who Ictrp (EUCTR2007-007859-14-HU). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007859-14-HU	A1 (Indikation)
19	2014-001558-40	Uzsoki Hospital (2014): ONCOMPASS-001 - Expanded Access Study of MEK162 in Metastatic or Unresectable NRAS Mutation-positive Melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2014-001558-40-HU). Stand des Eintrags: 01.05.2014. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001558-40-HU	A1 (Indikation)
20	2011-003392-10	Novartis Pharma Services Ag (2011): CMEK162Y2201 - An open label study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of MEK162 in Noonan syndrome hypertrophic cardiomyopathy. - WHO ICTRP (EUCTR2011-003392-10-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003392-10-GB	A1 (Indikation)
21	NCT01337765	Array BioPharma (2011): 2011-000421-74 CMEK162X2103 - A Phase Ib, Open-label, Multi-center, Dose-escalation and Expansion Study of an Orally Administered Combination of BEZ235 Plus MEK162 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01337765). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337765	A2 (Intervention)
22	NCT02109653	Array BioPharma (2014): 2013-005014-34 CLGX818A2202 - A Phase II, Single Arm, Open-label, Multicenter, Study of Oral LGX818 in Patients With BRAF V600 Mutant, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That Have Progressed During or After at Least One Prior Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT02109653). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109653	A1 (Indikation)
23	NCT00959127	Array BioPharma (2009): ARRAY-162-111 - A Study of ARRY-438162 (MEK162) in Patients With Advanced Cancer - WHO ICTRP (NCT00959127). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959127	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
24	NCT01981187	Array BioPharma (2013): CLGX818AUS03 - Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 4 - LGX818 for Patients With BRAFV600 Mutated Tumors - WHO ICTRP (NCT01981187). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981187	A2 (Intervention)
25	NCT01649336	Array BioPharma (2012): ARRAY-162-112 - A Study of MEK162 and Paclitaxel in Patients With Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (NCT01649336). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649336	A1 (Indikation)
26	NCT01801358	Array BioPharma (2013): CMEK162X2203 - A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT01801358). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801358	A2 (Intervention)
27	2013-000281-11	Novartis Pharma Services (2013): CMEK162X2203 - A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2013-000281-11-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000281-11-DE	A1 (Indikation)
28	NCT01352273	Array BioPharma (2011): 2010-023812-14 CMEK162X2102 - A Phase Ib Open-label Dose Escalation Study of MEK162 and RAF265 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors Harboring RAS or BRAFV600E Mutations - WHO ICTRP (NCT01352273). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352273	A1 (Indikation)
29	NCT02263898	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2014): 14-000616 NCI-2014-01971 P01CA168585 P30CA016042 - Biomarkers of Durable Response With Intermittent Therapy With LGX818 and MEK162 Combined Therapy in Patients With BRAF Mutant Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02263898). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263898	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
30	NCT02773459	Seoul National University Hospital (2016): BTC-MEK162 - Phase Ib Study of MEK162 in Combination With Capecitabine in Gemcitabine-pretreated Advanced Biliary Tract Cancer - WHO ICTRP (NCT02773459). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773459	A1 (Indikation)
31	2014-000463-40	University of Oxford (2014): ISRCTN18043777 NCT02510001 OCTO_049 - A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor Crizotinib in RAS Mutant and RAS Wild Type (with aberrant c-MET) Colorectal Cancer - MErCuRIC1: MEK and MET Inhibition in Colorectal Cancer - WHO ICTRP (EUCTR2014-000463-40-GB). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000463-40-GB	A1 (Indikation)
32	NCT01885195	Array BioPharma (2013): CMEK162AUS11 - Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 3 - MEK162 for Patients With RAS/RAF/MEK Activated Tumors - WHO ICTRP (NCT01885195). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885195	A2 (Intervention)
33	NCT02278133	Array BioPharma (2014): CWNT974X2102C - A Phase Ib/II Multi-center, Open Label, Dose Escalation Study of WNT974, LGX818 and Cetuximab in Patients With BRAFV600-mutant KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer Harboring Wnt Pathway Mutations - WHO ICTRP (NCT02278133). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278133	A1 (Indikation)
34	2014-002826-11	Array BioPharma Inc (2014): CWNT974X2102C - A phase Ib/II multi-center, open label, dose escalation study of WNT974, LGX818 and cetuximab in patients with BRAFV600-mutant metastatic colorectal cancer harboring Wnt pathway mutations - WHO ICTRP (EUCTR2014-002826-11-BE). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002826-11-BE	A2 (Intervention)
35	NCT01894672	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2013): 13-053 - A Phase 2 Trial of the BRAF Inhibitor, LGX818, Utilizing a Pulsatile Schedule in Patients With Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma Characterized by a BRAFV600 Mutation - WHO ICTRP (NCT01894672). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894672	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
36	NCT02089230	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0116 NCI-2014-01518 - Phase I/II Trial of MEK Inhibitor MEK162 in Patients With Relapsed and or Refractory Acute Myeloid Leukemia and Patients With Poor Prognosis Acute Myeloid Leukemia Not Suitable for or Unwilling to Receive Standard Therapy - WHO ICTRP (NCT02089230). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089230	A1 (Indikation)
37	NCT02451865	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2015): 14-001595 Garon MEK162 NSCLC NCI-2015-00618 P30CA016042 - A Phase IB Dose Escalation and Expansion Trial of MEK 162 With Docetaxel in Previously Treated Stage IV, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT02451865). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451865	A1 (Indikation)
38	NCT01519427	National Cancer Institute (2012): 16950 8867 CDR0000722048 N01CM00100 NCI-2012-00238 VICCMEL1120 - A Phase II Trial of MAP Kinase Inhibition With AZD6244 Hydrogen Sulfate in Combination With MK-2206 (Akt Inhibitor) in Patients With BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Whose Disease Has Progressed on Prior Therapy With a Selective BRAF Inhibitor (i.e., Vemurafenib, Dabrafenib, LGX818) - WHO ICTRP (NCT01519427). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519427	A2 (Intervention)
39	NCT02185690	University Health Network, Toronto (2014): CMEK162BCA01T - A Phase I/Ib Study of MEK162, a MEK Inhibitor, in Combination With Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Non-squamous Carcinoma of the Lung - WHO ICTRP (NCT02185690). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185690	A1 (Indikation)
40	2010-023412-13	Array BioPharma Inc (2011): CMEK162X2201 NCT01320085 - A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS mutations - WHO ICTRP (EUCTR2010-023412-13-NL). Stand des Eintrags: 05.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023412-13-NL	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
41	NCT02094872	Yale University (2014): 1408014446 2013-184 Invest #161467 NCI-2014-00670 P30CA022453 Study #1144561 WIRB Pro #20140190 WO #1-822810-1 - Stand Up to Cancer Consortium Genomics-Enabled Medicine for Melanoma (G.E.M.M.): Using Molecularly-Guided Therapy for Patients With BRAF Wild-Type (BRAFWt) Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02094872). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094872	A2 (Intervention)
42	NCT02285439	Children's Hospital Los Angeles (2014): ChildrenHLA - Phase I Study of MEK162 for Children With Progressive or Recurrent Cancer and a Phase II Study for Children With Low-Grade Gliomas and Other Ras/Raf/MAP Pathway Activated Tumors - WHO ICTRP (NCT02285439). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285439	A1 (Indikation)
43	NCT01449058	Array BioPharma (2011): 2011-002578-21 CMEK162X2109 - A Phase Ib Open-label, Multi-center, Dose Escalation and Expansion Study of Orally Administered MEK162 Plus BYL719 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01449058). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449058	A2 (Intervention)
44	NCT01562899	Array BioPharma (2012): 2012-000305-76 CMEK162X2111 - A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Combination of MEK162 Plus AMG 479 (Ganitumab) in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01562899). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562899	A2 (Intervention)
45	NCT01781572	Array BioPharma (2013): CMEK162X2114 - A Phase Ib/II, Multicenter, Open Label, Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Adult Patients With NRAS Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01781572). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781572	A1 (Indikation)
46	NCT01859026	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2013): MCC-17361 - A Phase I/IB Trial of MEK162 in Combination With Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS or EGFR Mutation - WHO ICTRP (NCT01859026). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859026	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
47	NCT01469130	Array BioPharma (2011): CMEK162X1101 - A Phase I Study of Oral MEK162 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01469130). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01469130	A2 (Intervention)
48	NCT02902042	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2016): IST-818.201X - A Randomized Phase I II Open Label, Multicentre Study of Encorafenib Plus Binimetinib and PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02902042). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	A2 (Intervention)
49	NCT02050815	Array BioPharma (2014): CMEK162A2104 - A Phase I, Multicenter, Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of MEK162 in Subjects With Mild, Moderate and Severe Hepatic Impairment - WHO ICTRP (NCT02050815). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050815	A1 (Indikation)
50	NCT02159066	Array BioPharma (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - WHO ICTRP (NCT02159066). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159066	A3 (Komparator)
51	NCT00650767	Array BioPharma (2008): ARRAY-162-201 - A Study of ARRY-438162 in Patients With Rheumatoid Arthritis - WHO ICTRP (NCT00650767). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650767	A1 (Indikation)
52	NCT01777776	Array BioPharma (2013): CLEE011X2105 - A Phase Ib/II, Multicenter, Study of LEE011 in Combination With LGX818 in Adult Patients With BRAF Mutant Melanoma. - WHO ICTRP (NCT01777776). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777776	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
53	2013-001176-38	Array BioPharma Inc (2013): CMEK162B2301 - A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (EUCTR2013-001176-38-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001176-38-NL	A3 (Komparator)
54	NCT02834364	University of Heidelberg Medical Center (2016): 2014-004597-42 CLGX818ADE01T - LGX818 in Combination With MEK162 in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Patients With BRAFV600E or BRAFV600K Mutation - WHO ICTRP (NCT02834364). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834364	A3 (Komparator)
55	NCT03231306	University of Alabama at Birmingham (2017): IRB-170616001 - A Phase II Study of Binimetinib in Children and Adults With NF1 Associated Plexiform Neurofibromas (PNOC010) - WHO ICTRP (NCT03231306). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03231306	A1 (Indikation)
56	NCT01828034	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2013): 13-004 - A Phase I/II Study of First Line Gemcitabine, Cisplatin and MEK162 in Advanced Biliary Tract Carcinoma - WHO ICTRP (NCT01828034). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828034	A1 (Indikation)
57	NCT01820364	Array BioPharma (2013): 2012-004798-17 CLGX818X2102 - Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - WHO ICTRP (NCT01820364). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820364	A2 (Intervention)
58	2012-002138-35	Array BioPharma Inc (2012): CLGX818X2103 - A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer - WHO ICTRP (EUCTR2012-002138-35-ES). Stand des Eintrags: 01.11.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002138-35-ES	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
59	NCT03170206	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-531 - Phase I/II Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the MEK Inhibitor Binimetinib (MEK162) for Patients With Advanced KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT03170206). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170206	A1 (Indikation)
60	NCT03475004	University of Colorado, Denver (2018): 17-0466.cc - Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Binimetinib and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03475004). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475004	A1 (Indikation)
61	NCT02041481	City of Hope Medical Center (2014): 13355 CMEK162AUS09T NCI-2014-00051 - A Phase I Clinical Trial of MEK162 in Combination With FOLFOX in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Cancer Who Failed Prior Standard Therapy - WHO ICTRP (NCT02041481). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041481	A1 (Indikation)
62	NCT02105350	University Health Network, Toronto (2014): Biliary GEMOX / MEK - A Phase I Trial of MEK Inhibitor MEK 162 Combined Sequentially With Gemcitabine-Oxaliplatin (GEMOX) in Patients With Advanced Biliary Cancer - WHO ICTRP (NCT02105350). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105350	A1 (Indikation)
63	JPRN-JapicCTI-183874	Ono Pharmaceutical Co. L (2018): Open-label, non-comparative study of combination use of ONO-4538 and ONO-7703 in patients with advanced or metastatic solid tumors - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-183874). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183874	A2 (Intervention)
64	JPRN-UMIN000031857	National Cancer Center Hospital East (2018): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000031857). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031857	A1 (Indikation)
65	JPRN-UMIN000031860	National Cancer Center Hospital East (2018): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000031860). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031860	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
66	NCT01436656	Array BioPharma (2011): 2011-000556-42 CLGX818X2101 - A Phase I, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Oral LGX818 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01436656). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436656	A2 (Intervention)
67	NCT01927341	Array BioPharma (2013): 2013-001986-18 CMEK162X2116 - A Phase Ib/II, Open-label, Multi-center, Dose Escalation Study of MEK162 in Combination With Panitumumab in Adult Patients With Mutant RAS or Wild-type RAS Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT01927341). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927341	A1 (Indikation)
68	NCT03235245	European Organisation for Research, Treatment of Cancer - Eortc (2017): 2017-002887-42 EORTC-1612-MG - Combination of Targeted Therapy (Encorafenib and Binimetinib) Followed by Combination of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) vs Immediate Combination of Immunotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAF V600 Mutation : an EORTC Randomized Phase II Study (EBIN) - WHO ICTRP (NCT03235245). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245	A3 (Komparator)
69	DRKS00007195	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLGX818X2109 NCT02159066 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - LOGIC-2 - WHO ICTRP (DRKS00007195). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007195	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
70	2015-005805-35	Array BioPharma Inc (2016): ARRAY-818-302 NCT02928224 - A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E mutant Metastatic Colorectal Cancer - BEACON CRC (Binimetinib, Encorafenib, And Cetuximab Combined to Treat BRAF-mutant Colorectal Cancer - WHO ICTRP (EUCTR2015-005805-35-GB). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005805-35-GB	A1 (Indikation)
71	DRKS00004785	Novartis Pharmaceuticals (2014): 2012-003593-51 CMEK162A2301 NCT01763164 - A Randomized Phase III, Open Label, Multicenter, Two-arm Study Comparing the Efficacy of MEK162 Versus Dacarbazine in Patients With Advanced Unresectable or Metastatic NRAS Mutation-positive Melanoma - WHO ICTRP (DRKS00004785). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004785	A1 (Indikation)
72	NCT02049801	Bruno C. Medeiros (2014): HEMAML0030 IRB-29150 NCI-2014-00169 - A Phase I Study of MEK Inhibitor MEK162 Combined With Idarubicin and Cytarabine Induction in Patients With Relapsed/Refractory RAS-Mutated Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02049801). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049801	A1 (Indikation)
73	NCT02631447	Fondazione Melanoma Onlus (2015): 2014-004842-92 SECOMBIT - A Three Arms Prospective, Randomized Phase II Study to Evaluate the Best Sequential Approach With Combo Immunotherapy (Ipilimumab/Nivolumab) and Combo Target Therapy (LGX818/MEK162) in Patients With Metastatic Melanoma and BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT02631447). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447	A3 (Komparator)
74	NCT01763164	Array BioPharma (2013): 2012-003593-51 CMEK162A2301 - A Randomized Phase III, Open Label, Multicenter, Two-arm Study Comparing the Efficacy of MEK162 Versus Dacarbazine in Patients With Advanced Unresectable or Metastatic NRAS Mutation-positive Melanoma - WHO ICTRP (NCT01763164). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763164	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
75	NCT01849874	Array BioPharma (2013): 2013-000277-72 ARRAY-162-311 - A Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients With Low-grade Serous Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (NCT01849874). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849874	A1 (Indikation)
76	2013-004552-38	Array BioPharma Inc (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - LOGIC 2 - WHO ICTRP (EUCTR2013-004552-38-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004552-38-NL	A3 (Komparator)
77	NCT01363232	Array BioPharma (2011): 2011-001083-22 CMEK162X2101 - A Phase Ib, Open-label, Multi-center, Dose-escalation and Expansion Study of an Orally Administered Combination of BKM120 Plus MEK162 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01363232). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363232	A2 (Intervention)
78	NCT02225574	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2014-0128 NCI-2015-00044 - An Open-Label, Phase I/II Study of Nilotinib (Tasigna) and MEK-162 (ARRY-162) Used in Combination for Patients With Refractory or Advanced Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Positive Acute Leukemia (Protocol CAMN107AUS41T) - WHO ICTRP (NCT02225574). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225574	A1 (Indikation)
79	NCT01909453	Array BioPharma (2013): CMEK162B2301 - A 2-part Phase III Randomized, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01909453). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909453	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
80	NCT03106415	Mayo Clinic (2017): MC1632 NCI-2017-00496 P30CA015083 - Phase I/II Trial of Pembrolizumab in Combination With Binimetinib in Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03106415). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106415	A1 (Indikation)
81	NCT01543698	Array BioPharma (2012): 2011-005875-17 CMEK162X2110 - A Phase Ib/II, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF V600 - Dependent Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01543698). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543698	A3 (Komparator)
82	NCT01991379	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2013): 13-162 R01FD005731 - A Phase Ib/II Study of MEK162 in Combination With Imatinib Mesylate in Patients With Untreated Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - WHO ICTRP (NCT01991379). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01991379	A1 (Indikation)
83	NCT03271047	Array BioPharma (2017): ARRAY-162-202 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - WHO ICTRP (NCT03271047). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271047	A1 (Indikation)
84	NCT03158103	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-056 - A Phase I Study of Binimetinib in Combination With Pexidartinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - WHO ICTRP (NCT03158103). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158103	A1 (Indikation)
85	NCT02613650	University of Utah (2015): HCI87144 - A Phase 1b Trial of a Combination of mFOLFIRI With MEK162 in Patients With Advanced KRAS Positive Metastatic Colorectal Cancers - WHO ICTRP (NCT02613650). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613650	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
86	DRKS00005232	Novartis Pharmaceuticals (2013): CMEK162B2301 NCT01909453 - A Phase III Randomized, 3-arm, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 and LGX818 Monotherapy Compared With Vemurafenib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (DRKS00005232). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005232	A3 (Komparator)
87	NCT02276027	Novartis Pharmaceuticals (2014): CINC280X2205 - A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of Single Agent AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT02276027). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276027	A1 (Indikation)
88	NCT02964689	Swiss Group for Clinical Cancer Research (2016): SAKK 19/16 - Binimetinib, Pemetrexed and Cisplatin, Followed by Maintenance With Binimetinib and Pemetrexed, in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer NSCLC With KRAS Mutations. A Multicenter Phase IB Trial. - WHO ICTRP (NCT02964689). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964689	A1 (Indikation)
89	DRKS00009626	UniversitätsSpital Zürich Dermatologische Klinik Schweiz (2015): 2014-0105 - A Study of MEK162 in NRAS mutated metastatic melanoma patients with brain metastases - Brain-MEK-Study - WHO ICTRP (DRKS00009626). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009626	A1 (Indikation)
90	DRKS00007750	Array BioPharma (2015): 2013-000277-72 ARRAY-162-311 NCT01849874 - A Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients With Low-grade Serous Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (DRKS00007750). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007750	A1 (Indikation)
91	NCT02465060	National Cancer Institute (2015): EAY131 NCI-2015-00054 U10CA180820 U24CA196172 - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - WHO ICTRP (NCT02465060). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
92	NCT03374254	Merck Sharp & Dohme Corp (2017): 2017-000356-26 3475-651 MK-3475-651 - A Phase 1b Multi-cohort Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or the Combination of Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (KEYNOTE-651) - WHO ICTRP (NCT03374254). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374254	A2 (Intervention)
PharmNet.Bund			
93	2013-001986-18	Array BioPharma Inc (2013): A phase Ib/II, open-label, multi-center, dose escalation study of MEK162 in combination with panitumumab in adult patients with mutant RAS or wild-type RAS metastatic colorectal cancer - PharmNet.Bund (2013-001986-18). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
94	2013-000277-72	Array BioPharma Inc (2013): The MILO Study (MEK Inhibitor in Low-grade Serous Ovarian Cancer): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients with Recurrent or Persistent Low-grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube or Primary Peritoneum - PharmNet.Bund (2013-000277-72). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
95	2012-004104-35	Array BioPharma Inc (2012): A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma - PharmNet.Bund (2012-004104-35). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
96	2012-004798-17	Novartis Pharma Services AG (2012): Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - PharmNet.Bund (2012-004798-17). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
97	2012-004551-36	Novartis Pharma Services AG (2012): A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma - PharmNet.Bund (2012-004551-36). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
98	2013-000281-11	Novartis Pharma Services (2013): A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma - PharmNet.Bund (2013-000281-11). [Zugriff: 16.08.2018]. URL:	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	
99	2012-003593-51	Array BioPharma Inc (2012): The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma - PharmNet.Bund (2012-003593-51). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
100	2012-002138-35	Array BioPharma Inc (2012): A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer - PharmNet.Bund (2012-002138-35). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
101	2012-000305-76	Novartis Pharma Services AG (2012): A phase Ib/II open-label, multi-center study of the combination of MEK162 plus AMG 479 (ganitumab) in adult patients with selected advanced solid tumors - PharmNet.Bund (2012-000305-76). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
102	2010-023412-13	Array BioPharma Inc (2010): A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS mutations - PharmNet.Bund (2010-023412-13). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-142: Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien (indirekter Vergleich; Encorafenib/Binimetinib)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03235245	European Organisation for Research, Treatment of Cancer - Eortc (2017): EORTC-1612-MG 2017-002887-42 (EudraCT Number) - Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib - ClinicalTrials.gov (NCT03235245). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03235245	A2 (Intervention)
2	NCT02834364	University of Heidelberg Medical Center (2016): CLGX818ADE01T 2014-004597-42 (EudraCT Number) - BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA) - ClinicalTrials.gov (NCT02834364).	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Stand des Eintrags: 15.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02834364	
3	NCT02928224	Array BioPharma (2016): ARRAY-818-302 2015-005805-35 (EudraCT Number) - Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab With a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients With BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02928224). Stand des Eintrags: 06.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02928224	A1 (Indikation)
4	NCT02902042	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2016): IST-818.201X - Open Label, Multicentre Study of Encorafenib + Binimetinib + PD (Programmed Cell Death Protein) -1 Antibody Pembrolizumab - ClinicalTrials.gov (NCT02902042). Stand des Eintrags: 09.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02902042	A2 (Intervention)
5	NCT02263898	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2014): 14-000616 NCI-2014-01971 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 14-000616 (Other Identifier: Jonsson Comprehensive Cancer Center) P01CA168585 (U.S. NIH Grant/Contract) P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) - Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations - ClinicalTrials.gov (NCT02263898). Stand des Eintrags: 22.12.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02263898	A5 (Studientyp)
6	NCT02631447	Fondazione Melanoma Onlus (2015): SECOMBIT 2014-004842-92 (EudraCT Number) - Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study - ClinicalTrials.gov (NCT02631447). Stand des Eintrags: 21.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631447	A2 (Intervention)
7	NCT02159066	Array BioPharma (2014): CLGX818X2109 - LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02159066). Stand des Eintrags: 27.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02159066	A2 (Intervention)
8	NCT01909453	Array BioPharma (2013): CMEK162B2301 - Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01909453). Stand des Eintrags: 21.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01909453	E1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
9	NCT01543698	Array BioPharma (2012): CMEK162X2110 2011-005875-17 (EudraCT Number) - A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT01543698). Stand des Eintrags: 28.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01543698	A5 (Studientyp)
10	NCT01820364	Array BioPharma (2013): CLGX818X2102 2012-004798-17 (EudraCT Number) - LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01820364). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01820364	A2 (Intervention)
EU-CTR			
11	2015-005805-35	Array BioPharma Inc (2016): ARRAY-818-302 - A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E mutant Metastatic Colorectal Cancer - EU-CTR (2015-005805-35). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35	A1 (Indikation)
12	2013-004552-38	Array BioPharma Inc (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - EU-CTR (2013-004552-38). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004552-38	A2 (Intervention)
13	2014-004842-92	Fondazione Melanoma Onlus (2016): SECOMBIT - A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation - EU-CTR (2014-004842-92). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	A2 (Intervention)
14	2012-004798-17	Novartis Pharma Services Ag (2013): CLGX818X2102 - Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - EU-CTR (2012-004798-17). [Zugriff: 16.08.2018]. URL:	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17	
15	2011-005875-17	Array Biopharma Inc (2012): CMEK162X2110 - A Phase Ib/II, multicenter, open-label, dose escalation study of LGX818 in combination with MEK162 in adult patients with BRAF V600 - dependent advanced solid tumors - EU-CTR (2011-005875-17). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17	A2 (Intervention)
16	2013-001176-38	Array BioPharma Inc (2013): CMEK162B2301 - A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - EU-CTR (2013-001176-38). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38	E1 (Indikation)
17	2017-002887-42	European Organisation for Research, Treatment of Cancer (2018): EORTC-1612-MG - Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation: an EORTC randomized phase II study (EBIN) - EU-CTR (2017-002887-42). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	A2 (Intervention)
WHO ICTRP			
18	2007-007859-14	Array BioPharma Inc (2008): ARRAY-162-201 - A 12-Week, Phase 2, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo Controlled Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Arry-438162, Administered Orally Daily in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Incompletely Responsive to Methotrexate - Who Ictrp (EUCTR2007-007859-14-HU). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-007859-14-HU	A1 (Indikation)
19	2014-001558-40	Uzsoki Hospital (2014): ONCOMPASS-001 - Expanded Access Study of MEK162 in Metastatic or Unresectable NRAS Mutation-positive Melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2014-001558-40-HU). Stand des Eintrags: 01.05.2014. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001558-40-HU	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
20	2011-003392-10	Novartis Pharma Services Ag (2011): CMEK162Y2201 - An open label study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of MEK162 in Noonan syndrome hypertrophic cardiomyopathy. - WHO ICTRP (EUCTR2011-003392-10-GB). Stand des Eintrags: 01.03.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-003392-10-GB	A1 (Indikation)
21	NCT01337765	Array BioPharma (2011): 2011-000421-74 CMEK162X2103 - A Phase Ib, Open-label, Multi-center, Dose-escalation and Expansion Study of an Orally Administered Combination of BEZ235 Plus MEK162 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01337765). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01337765	A2 (Intervention)
22	NCT02109653	Array BioPharma (2014): 2013-005014-34 CLGX818A2202 - A Phase II, Single Arm, Open-label, Multicenter, Study of Oral LGX818 in Patients With BRAF V600 Mutant, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That Have Progressed During or After at Least One Prior Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT02109653). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02109653	A1 (Indikation)
23	NCT00959127	Array BioPharma (2009): ARRAY-162-111 - A Study of ARRY-438162 (MEK162) in Patients With Advanced Cancer - WHO ICTRP (NCT00959127). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959127	A2 (Intervention)
24	NCT01981187	Array BioPharma (2013): CLGX818AUS03 - Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 4 - LGX818 for Patients With BRAFV600 Mutated Tumors - WHO ICTRP (NCT01981187). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01981187	A2 (Intervention)
25	NCT01649336	Array BioPharma (2012): ARRAY-162-112 - A Study of MEK162 and Paclitaxel in Patients With Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (NCT01649336). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01649336	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
26	NCT01801358	Array BioPharma (2013): CMEK162X2203 - A Phase Ib/II, Open-label, Multicenter Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma - WHO ICTRP (NCT01801358). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01801358	A2 (Intervention)
27	2013-000281-11	Novartis Pharma Services (2013): CMEK162X2203 - A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2013-000281-11-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000281-11-DE	A1 (Indikation)
28	NCT01352273	Array BioPharma (2011): 2010-023812-14 CMEK162X2102 - A Phase Ib Open-label Dose Escalation Study of MEK162 and RAF265 in Adult Patients With Advanced Solid Tumors Harboring RAS or BRAFV600E Mutations - WHO ICTRP (NCT01352273). Stand des Eintrags: 02.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01352273	A1 (Indikation)
29	NCT02263898	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2014): 14-000616 NCI-2014-01971 P01CA168585 P30CA016042 - Biomarkers of Durable Response With Intermittent Therapy With LGX818 and MEK162 Combined Therapy in Patients With BRAF Mutant Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02263898). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02263898	A3 (Komparator)
30	NCT02773459	Seoul National University Hospital (2016): BTC-MEK162 - Phase Ib Study of MEK162 in Combination With Capecitabine in Gemcitabine-pretreated Advanced Biliary Tract Cancer - WHO ICTRP (NCT02773459). Stand des Eintrags: 03.05.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02773459	A1 (Indikation)
31	2014-000463-40	University of Oxford (2014): ISRCTN18043777 NCT02510001 OCTO_049 - A Sequential Phase I study of MEK1/2 inhibitors PD-0325901 or Binimetinib combined with cMET inhibitor Crizotinib in RAS Mutant and RAS Wild Type(with aberrant c-MET) Colorectal Cancer - MErCuRIC1: MEK and MET Inhibition in Colorectal Cancer - WHO ICTRP (EUCTR2014-000463-40-GB). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000463-40-GB	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
32	NCT01885195	Array BioPharma (2013): CMEK162AUS11 - Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 3 - MEK162 for Patients With RAS/RAF/MEK Activated Tumors - WHO ICTRP (NCT01885195). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01885195	A2 (Intervention)
33	NCT02278133	Array BioPharma (2014): CWNT974X2102C - A Phase Ib/II Multi-center, Open Label, Dose Escalation Study of WNT974, LGX818 and Cetuximab in Patients With BRAFV600-mutant KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer Harboring Wnt Pathway Mutations - WHO ICTRP (NCT02278133). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278133	A1 (Indikation)
34	2014-002826-11	Array BioPharma Inc (2014): CWNT974X2102C - A phase Ib/II multi-center, open label, dose escalation study of WNT974, LGX818 and cetuximab in patients with BRAFV600-mutant metastatic colorectal cancer harboring Wnt pathway mutations - WHO ICTRP (EUCTR2014-002826-11-BE). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002826-11-BE	A2 (Intervention)
35	NCT01894672	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2013): 13-053 - A Phase 2 Trial of the BRAF Inhibitor, LGX818, Utilizing a Pulsatile Schedule in Patients With Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma Characterized by a BRAFV600 Mutation - WHO ICTRP (NCT01894672). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01894672	A2 (Intervention)
36	NCT02089230	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0116 NCI-2014-01518 - Phase I/II Trial of MEK Inhibitor MEK162 in Patients With Relapsed and or Refractory Acute Myeloid Leukemia and Patients With Poor Prognosis Acute Myeloid Leukemia Not Suitable for or Unwilling to Receive Standard Therapy - WHO ICTRP (NCT02089230). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089230	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
37	NCT02451865	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2015): 14-001595 Garon MEK162 NSCLC NCI-2015-00618 P30CA016042 - A Phase IB Dose Escalation and Expansion Trial of MEK 162 With Docetaxel in Previously Treated Stage IV, Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT02451865). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02451865	A1 (Indikation)
38	NCT01519427	National Cancer Institute (2012): 16950 8867 CDR0000722048 N01CM00100 NCI-2012-00238 VICCMEL1120 - A Phase II Trial of MAP Kinase Inhibition With AZD6244 Hydrogen Sulfate in Combination With MK-2206 (Akt Inhibitor) in Patients With BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Whose Disease Has Progressed on Prior Therapy With a Selective BRAF Inhibitor (i.e., Vemurafenib, Dabrafenib, LGX818) - WHO ICTRP (NCT01519427). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519427	A2 (Intervention)
39	NCT02185690	University Health Network, Toronto (2014): CMEK162BCA01T - A Phase I/Ib Study of MEK162, a MEK Inhibitor, in Combination With Carboplatin and Pemetrexed in Patients With Non-squamous Carcinoma of the Lung - WHO ICTRP (NCT02185690). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02185690	A1 (Indikation)
40	2010-023412-13	Array BioPharma Inc (2011): CMEK162X2201 NCT01320085 - A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS mutations - WHO ICTRP (EUCTR2010-023412-13-NL). Stand des Eintrags: 05.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023412-13-NL	A2 (Intervention)
41	NCT02094872	Yale University (2014): 1408014446 2013-184 Invest #161467 NCI-2014-00670 P30CA022453 Study #1144561 WIRB Pro #20140190 WO #1-822810-1 - Stand Up to Cancer Consortium Genomics-Enabled Medicine for Melanoma (G.E.M.M.): Using Molecularly-Guided Therapy for Patients With BRAF Wild-Type (BRAFWt) Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02094872). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094872	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
42	NCT02285439	Children's Hospital Los Angeles (2014): ChildrenHLA - Phase I Study of MEK162 for Children With Progressive or Recurrent Cancer and a Phase II Study for Children With Low-Grade Gliomas and Other Ras/Raf/MAP Pathway Activated Tumors - WHO ICTRP (NCT02285439). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02285439	A1 (Indikation)
43	NCT01449058	Array BioPharma (2011): 2011-002578-21 CMEK162X2109 - A Phase Ib Open-label, Multi-center, Dose Escalation and Expansion Study of Orally Administered MEK162 Plus BYL719 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01449058). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449058	A2 (Intervention)
44	NCT01562899	Array BioPharma (2012): 2012-000305-76 CMEK162X2111 - A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Combination of MEK162 Plus AMG 479 (Ganitumab) in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01562899). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562899	A2 (Intervention)
45	NCT01781572	Array BioPharma (2013): CMEK162X2114 - A Phase Ib/II, Multicenter, Open Label, Study of LEE011 in Combination With MEK162 in Adult Patients With NRAS Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01781572). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781572	A1 (Indikation)
46	NCT01859026	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2013): MCC-17361 - A Phase I/IB Trial of MEK162 in Combination With Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Harboring KRAS or EGFR Mutation - WHO ICTRP (NCT01859026). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01859026	A1 (Indikation)
47	NCT01469130	Array BioPharma (2011): CMEK162X1101 - A Phase I Study of Oral MEK162 in Japanese Patients With Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01469130). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01469130	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
48	NCT02902042	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2016): IST-818.201X - A Randomized Phase I II Open Label, Multicentre Study of Encorafenib Plus Binimetinib and PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02902042). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	A2 (Intervention)
49	NCT02050815	Array BioPharma (2014): CMEK162A2104 - A Phase I, Multicenter, Open-label, Single-dose Study to Assess the Pharmacokinetics of MEK162 in Subjects With Mild, Moderate and Severe Hepatic Impairment - WHO ICTRP (NCT02050815). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050815	A1 (Indikation)
50	NCT02159066	Array BioPharma (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - WHO ICTRP (NCT02159066). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02159066	A3 (Komparator)
51	NCT00650767	Array BioPharma (2008): ARRAY-162-201 - A Study of ARRY-438162 in Patients With Rheumatoid Arthritis - WHO ICTRP (NCT00650767). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00650767	A1 (Indikation)
52	NCT01777776	Array BioPharma (2013): CLEE011X2105 - A Phase Ib/II, Multicenter, Study of LEE011 in Combination With LGX818 in Adult Patients With BRAF Mutant Melanoma. - WHO ICTRP (NCT01777776). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01777776	A2 (Intervention)
53	2013-001176-38	Array BioPharma Inc (2013): CMEK162B2301 - A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (EUCTR2013-001176-38-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001176-38-NL	E1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
54	NCT02834364	University of Heidelberg Medical Center (2016): 2014-004597-42 CLGX818ADE01T - LGX818 in Combination With MEK162 in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Patients With BRAFV600E or BRAFV600K Mutation - WHO ICTRP (NCT02834364). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02834364	A3 (Komparator)
55	NCT03231306	University of Alabama at Birmingham (2017): IRB-170616001 - A Phase II Study of Binimetinib in Children and Adults With NF1 Associated Plexiform Neurofibromas (PNOC010) - WHO ICTRP (NCT03231306). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03231306	A1 (Indikation)
56	NCT01828034	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2013): 13-004 - A Phase I/II Study of First Line Gemcitabine, Cisplatin and MEK162 in Advanced Biliary Tract Carcinoma - WHO ICTRP (NCT01828034). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01828034	A1 (Indikation)
57	NCT01820364	Array BioPharma (2013): 2012-004798-17 CLGX818X2102 - Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - WHO ICTRP (NCT01820364). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01820364	A2 (Intervention)
58	2012-002138-35	Array BioPharma Inc (2012): CLGX818X2103 - A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer - WHO ICTRP (EUCTR2012-002138-35-ES). Stand des Eintrags: 01.11.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002138-35-ES	A1 (Indikation)
59	NCT03170206	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 16-531 - Phase I/II Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib (PD-0332991) in Combination With the MEK Inhibitor Binimetinib (MEK162) for Patients With Advanced KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT03170206). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03170206	A1 (Indikation)

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

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
60	NCT03475004	University of Colorado, Denver (2018): 17-0466.cc - Phase II Study of Pembrolizumab in Combination With Binimetinib and Bevacizumab in Patients With Refractory Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03475004). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475004	A1 (Indikation)
61	NCT02041481	City of Hope Medical Center (2014): 13355 CMEK162AUS09T NCI-2014-00051 - A Phase I Clinical Trial of MEK162 in Combination With FOLFOX in Patients With Advanced Metastatic Colorectal Cancer Who Failed Prior Standard Therapy - WHO ICTRP (NCT02041481). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02041481	A1 (Indikation)
62	NCT02105350	University Health Network, Toronto (2014): Biliary GEMOX / MEK - A Phase I Trial of MEK Inhibitor MEK 162 Combined Sequentially With Gemcitabine-Oxaliplatin (GEMOX) in Patients With Advanced Biliary Cancer - WHO ICTRP (NCT02105350). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02105350	A1 (Indikation)
63	JPRN-JapicCTI-183874	Ono Pharmaceutical Co. L (2018): Open-label, non-comparative study of combination use of ONO-4538 and ONO-7703 in patients with advanced or metastatic solid tumors - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-183874). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-183874	A2 (Intervention)
64	JPRN-UMIN000031857	National Cancer Center Hospital East (2018): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000031857). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031857	A1 (Indikation)
65	JPRN-UMIN000031860	National Cancer Center Hospital East (2018): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000031860). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031860	A1 (Indikation)
66	NCT01436656	Array BioPharma (2011): 2011-000556-42 CLGX818X2101 - A Phase I, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Oral LGX818 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01436656). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01436656	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
67	NCT01927341	Array BioPharma (2013): 2013-001986-18 CMEK162X2116 - A Phase Ib/II, Open-label, Multi-center, Dose Escalation Study of MEK162 in Combination With Panitumumab in Adult Patients With Mutant RAS or Wild-type RAS Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT01927341). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927341	A1 (Indikation)
68	NCT03235245	European Organisation for Research, Treatment of Cancer - EORTC (2017): 2017-002887-42 EORTC-1612-MG - Combination of Targeted Therapy (Encorafenib and Binimetinib) Followed by Combination of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) vs Immediate Combination of Immunotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAF V600 Mutation : an EORTC Randomized Phase II Study (EBIN) - WHO ICTRP (NCT03235245). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245	A3 (Komparator)
69	DRKS00007195	Novartis Pharmaceuticals (2015): CLGX818X2109 NCT02159066 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - LOGIC-2 - WHO ICTRP (DRKS00007195). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007195	A2 (Intervention)
70	2015-005805-35	Array BioPharma Inc (2016): ARRAY-818-302 NCT02928224 - A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA) Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E mutant Metastatic Colorectal Cancer - BEACON CRC (Binimetinib, Encorafenib, And Cetuximab Combined to Treat BRAF-mutant Colorectal Cancer - WHO ICTRP (EUCTR2015-005805-35-GB). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005805-35-GB	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
71	DRKS00004785	Novartis Pharmaceuticals (2014): 2012-003593-51 CMEK162A2301 NCT01763164 - A Randomized Phase III, Open Label, Multicenter, Two-arm Study Comparing the Efficacy of MEK162 Versus Dacarbazine in Patients With Advanced Unresectable or Metastatic NRAS Mutation-positive Melanoma - WHO ICTRP (DRKS00004785). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004785	A1 (Indikation)
72	NCT02049801	Bruno C. Medeiros (2014): HEMAML0030 IRB-29150 NCI-2014-00169 - A Phase I Study of MEK Inhibitor MEK162 Combined With Idarubicin and Cytarabine Induction in Patients With Relapsed/Refractory RAS-Mutated Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT02049801). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02049801	A1 (Indikation)
73	NCT02631447	Fondazione Melanoma Onlus (2015): 2014-004842-92 SECOMBIT - A Three Arms Prospective, Randomized Phase II Study to Evaluate the Best Sequential Approach With Combo Immunotherapy (Ipilimumab/Nivolumab) and Combo Target Therapy (LGX818/MEK162) in Patients With Metastatic Melanoma and BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT02631447). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447	A3 (Komparator)
74	NCT01763164	Array BioPharma (2013): 2012-003593-51 CMEK162A2301 - A Randomized Phase III, Open Label, Multicenter, Two-arm Study Comparing the Efficacy of MEK162 Versus Dacarbazine in Patients With Advanced Unresectable or Metastatic NRAS Mutation-positive Melanoma - WHO ICTRP (NCT01763164). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01763164	A1 (Indikation)
75	NCT01849874	Array BioPharma (2013): 2013-000277-72 ARRAY-162-311 - A Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients With Low-grade Serous Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (NCT01849874). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849874	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
76	2013-004552-38	Array BioPharma Inc (2014): CLGX818X2109 - A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - LOGIC 2 - WHO ICTRP (EUCTR2013-004552-38-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004552-38-NL	A3 (Komparator)
77	NCT01363232	Array BioPharma (2011): 2011-001083-22 CMEK162X2101 - A Phase Ib, Open-label, Multi-center, Dose-escalation and Expansion Study of an Orally Administered Combination of BKM120 Plus MEK162 in Adult Patients With Selected Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01363232). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363232	A2 (Intervention)
78	NCT02225574	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2014-0128 NCI-2015-00044 - An Open-Label, Phase I/II Study of Nilotinib (Tasigna) and MEK-162 (ARRY-162) Used in Combination for Patients With Refractory or Advanced Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Positive Acute Leukemia (Protocol CAMN107AUS41T) - WHO ICTRP (NCT02225574). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02225574	A1 (Indikation)
79	NCT01909453	Array BioPharma (2013): CMEK162B2301 - A 2-part Phase III Randomized, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01909453). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909453	E1 (Indikation)
80	NCT03106415	Mayo Clinic (2017): MC1632 NCI-2017-00496 P30CA015083 - Phase I/II Trial of Pembrolizumab in Combination With Binimetinib in Unresectable Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03106415). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106415	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
81	NCT01543698	Array BioPharma (2012): 2011-005875-17 CMEK162X2110 - A Phase Ib/II, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF V600 - Dependent Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01543698). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01543698	A3 (Komparator)
82	NCT01991379	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2013): 13-162 R01FD005731 - A Phase Ib/II Study of MEK162 in Combination With Imatinib Mesylate in Patients With Untreated Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - WHO ICTRP (NCT01991379). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01991379	A1 (Indikation)
83	NCT03271047	Array BioPharma (2017): ARRAY-162-202 - An Open-label Phase 1b/2 Study of Binimetinib Administered in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Previously Treated Microsatellite-stable (MSS) Metastatic Colorectal Cancer With RAS Mutation - WHO ICTRP (NCT03271047). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03271047	A1 (Indikation)
84	NCT03158103	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-056 - A Phase I Study of Binimetinib in Combination With Pexidartinib in Patients With Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) - WHO ICTRP (NCT03158103). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158103	A1 (Indikation)
85	NCT02613650	University of Utah (2015): HCI87144 - A Phase 1b Trial of a Combination of mFOLFIRI With MEK162 in Patients With Advanced KRAS Positive Metastatic Colorectal Cancers - WHO ICTRP (NCT02613650). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02613650	A1 (Indikation)
86	DRKS00005232	Novartis Pharmaceuticals (2013): CMEK162B2301 NCT01909453 - A Phase III Randomized, 3-arm, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 and LGX818 Monotherapy Compared With Vemurafenib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (DRKS00005232). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005232	E1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
87	NCT02276027	Novartis Pharmaceuticals (2014): CINC280X2205 - A Phase II, Open Label, Multiple Arm Study of Single Agent AUY922, BYL719, INC280, LDK378 and MEK162 in Chinese Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) - WHO ICTRP (NCT02276027). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02276027	A1 (Indikation)
88	NCT02964689	Swiss Group for Clinical Cancer Research (2016): SAKK 19/16 - Binimetinib, Pemetrexed and Cisplatin, Followed by Maintenance With Binimetinib and Pemetrexed, in Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer NSCLC With KRAS Mutations. A Multicenter Phase IB Trial. - WHO ICTRP (NCT02964689). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964689	A1 (Indikation)
89	DRKS00009626	UniversitätsSpital Zürich Dermatologische KlinikSwitzerland (2015): 2014-0105 - A Study of MEK162 in NRAS mutated metastatic melanoma patients with brain metastases - Brain-MEK-Study - WHO ICTRP (DRKS00009626). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009626	A1 (Indikation)
90	DRKS00007750	Array BioPharma (2015): 2013-000277-72 ARRAY-162-311 NCT01849874 - A Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients With Low-grade Serous Ovarian, Fallopian Tube or Peritoneal Cancer - WHO ICTRP (DRKS00007750). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007750	A1 (Indikation)
91	NCT02465060	National Cancer Institute (2015): EAY131 NCI-2015-00054 U10CA180820 U24CA196172 - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - WHO ICTRP (NCT02465060). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060	A2 (Intervention)
92	NCT03374254	Merck Sharp & Dohme Corp (2017): 2017-000356-26 3475-651 MK-3475-651 - A Phase 1b Multi-cohort Study of the Combination of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Binimetinib Alone or the Combination of Pembrolizumab Plus Chemotherapy With or Without Binimetinib in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (KEYNOTE-651) - WHO ICTRP (NCT03374254). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374254	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
PharmNet.Bund			
93	2013-001986-18	Array BioPharma Inc (2013): A phase Ib/II, open-label, multi-center, dose escalation study of MEK162 in combination with panitumumab in adult patients with mutant RAS or wild-type RAS metastatic colorectal cancer - PharmNet.Bund (2013-001986-18). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
94	2013-000277-72	Array BioPharma Inc (2013): The MILO Study (MEK Inhibitor in Low-grade Serous Ovarian Cancer): A Multinational, Randomized, Open-label Phase 3 Study of MEK162 vs. Physician's Choice Chemotherapy in Patients with Recurrent or Persistent Low-grade Serous Carcinomas of the Ovary, Fallopian Tube or Primary Peritoneum - PharmNet.Bund (2013-000277-72). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
95	2012-004104-35	Array BioPharma Inc (2012): A phase IB/II, multicenter, open label, study of LEE011 in combination with MEK162 in adult patients with NRAS mutant melanoma - PharmNet.Bund (2012-004104-35). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
96	2012-004798-17	Novartis Pharma Services AG (2012): Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma - PharmNet.Bund (2012-004798-17). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
97	2012-004551-36	Novartis Pharma Services AG (2012): A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma - PharmNet.Bund (2012-004551-36). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
98	2013-000281-11	Novartis Pharma Services (2013): A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma - PharmNet.Bund (2013-000281-11). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
99	2012-003593-51	Array BioPharma Inc (2012): The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metastatic NRAS mutation-positive melanoma - PharmNet.Bund (2012-003593-51). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
100	2012-002138-35	Array BioPharma Inc (2012): A phase Ib/II multi-center, open-label, dose escalation study of LGX818 and cetuximab or LGX818, BYL719, and cetuximab in patients with BRAF mutant metastatic colorectal cancer - PharmNet.Bund (2012-002138-35). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
101	2012-000305-76	Novartis Pharma Services AG (2012): A phase Ib/II open-label, multi-center study of the combination of MEK162 plus AMG 479 (ganitumab) in adult patients with selected advanced solid tumors - PharmNet.Bund (2012-000305-76). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
102	2010-023412-13	Array BioPharma Inc (2010): A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS mutations - PharmNet.Bund (2010-023412-13). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

Tabelle 4-143: Liste der ein- und ausgeschlossenen Studien (indirekter Vergleich, Vemurafenib/Cobimetinib)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03625141	Hoffmann-La Roche (2018): MO39136 - A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in BRAFV600 Wild-type Melanoma With Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Central Nervous System Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT03625141). Stand des Eintrags: 10.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03625141	A2 (Intervention)
2	NCT03543969	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2018): MCC-19441 - Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03543969). Stand des Eintrags: 05.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03543969	A5 (Studientyp)
3	NCT03554083	Mayo Clinic (2018): MC1776 NCI-2018-01018 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC1776 (Other Identifier: Mayo Clinic) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Neoadjuvant Combination Targeted and Immunotherapy for Patients With High-Risk Stage III Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03554083). Stand des Eintrags: 16.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03554083	A5 (Studientyp)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
4	NCT03514901	Intergruppo Melanoma Italiano (2018): BeyPro2 - To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. - ClinicalTrials.gov (NCT03514901). Stand des Eintrags: 03.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03514901	A2 (Intervention)
5	NCT03430947	Technische Universität Dresden (2018): TUD-CoBRIM-67 2017-000768-13 (EudraCT Number) - Vemurafenib Plus Cobimetinib After Radiosurgery in Patients With BRAF-mutant Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT03430947). Stand des Eintrags: 07.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03430947	A3 (Komparator)
6	NCT03224208	Fondazione Melanoma Onlus (2017): VECODUE - Vemurafenib Plus Cobimetinib in Advanced or Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03224208). Stand des Eintrags: 28.07.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03224208	A3 (Komparator)
7	NCT03224767	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2017): A071601 NCI-2017-00740 (Registry Identifier: NCI Clinical Trial Reporting Program) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - Vemurafenib and Cobimetinib in Treating Patients With BRAF V600E Mutation Positive Craniopharyngioma - ClinicalTrials.gov (NCT03224767). Stand des Eintrags: 07.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03224767	A1 (Indikation)
8	NCT03139513	Hoffmann-La Roche (2017): ML29964 - A Study of Adult Participants With BRAF V600 Mutation-Positive Advanced Melanoma Treated With Cobimetinib (Cotellic®) During the French Early Access Program (Temporary Authorization for Use TAU) - ClinicalTrials.gov (NCT03139513). Stand des Eintrags: 11.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03139513	A5 (Studientyp)
9	NCT03101254	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-030 - LY3022855 With BRAF/MEK Inhibition in Patients With Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03101254). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03101254	A2 (Intervention)
10	NCT03108209	Michele Sayag (2017): RC2015/PhMZb/Fr/TCO04915 - Prevention of Phototoxicities in Patients Undergoing Vemurafenib Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03108209). Stand des Eintrags: 11.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03108209	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
11	NCT03005639	Inova Health Care Services (2016): 16-2316 - ML29255 Neoadjuvant Vemurafenib and Cobimetinib Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03005639). Stand des Eintrags: 09.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03005639	A3 (Komparator)
12	NCT02968303	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - CA209-659 - Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02968303). Stand des Eintrags: 15.05.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02968303	A3 (Komparator)
13	NCT02908672	Hoffmann-La Roche (2016): CO39262 2016-002482-54 (EudraCT Number) - A Study of Atezolizumab Plus Cobimetinib and Vemurafenib Versus Placebo Plus Cobimetinib and Vemurafenib in Previously Untreated BRAFv600 Mutation-Positive Patients With Metastatic or Unresectable Locally Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02908672). Stand des Eintrags: 26.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02908672	A3 (Komparator)
14	NCT02902029	University Hospital, Essen (2016): ImmunoCobiVem_2015 - Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02902029). Stand des Eintrags: 27.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02902029	A2 (Intervention)
15	NCT02818023	Yana Najjar (2016): 15-131 - Dose-seeking and Efficacy Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02818023). Stand des Eintrags: 02.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02818023	A2 (Intervention)
16	NCT02768207	Hoffmann-La Roche (2016): ML29741 2015-001731-20 (EudraCT Number) - A Study to Detect V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF) V600 Mutation on Cell-Free Deoxyribonucleic Acid (cfDNA) From Plasma in Participants With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02768207). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02768207	A3 (Komparator)
17	NCT02721459	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2016): MCC-18597 - XL888 + Vemurafenib + Cobimetinib for Unresectable BRAF Mutated Stage III/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02721459). Stand des Eintrags: 11.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02721459	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
18	NCT02583516	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-01-15 2014-005277-36 (EudraCT Number) - Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Vemurafenib in Combination With Cobimetinib (Continuous and Intermittent) in BRAFV600-mutation Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02583516). Stand des Eintrags: 16.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02583516	A3 (Komparator)
19	NCT02537600	Center Eugene Marquis (2015): 2013-TL-MEL-Th 2014-001671-30 (EudraCT Number) - Vemurafenib and Cobimetinib Combination in BRAF Mutated Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT02537600). Stand des Eintrags: 19.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02537600	A1 (Indikation)
20	NCT02427893	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2015): J1517 IRB00051085 (Other Identifier: JHMIRB) - Trial of Vemurafenib and Cobimetinib in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02427893). Stand des Eintrags: 15.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02427893	A3 (Komparator)
21	NCT02414750	Netherlands Working Group on Immunotherapy of Oncology (2015): M14REP - Vemurafenib Plus Cobimetinib in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02414750). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02414750	A3 (Komparator)
22	NCT02303951	University Hospital Tuebingen (2014): EADO_VC_NEO_1 - Neoadjuvant Vemurafenib + Cobimetinib in Melanoma: NEO-VC - ClinicalTrials.gov (NCT02303951). Stand des Eintrags: 27.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02303951	A3 (Komparator)
23	NCT02230306	Melissa Burgess, Md (2014): 13-123 ML29155 (Other Identifier: Genentech) - Phase II Study of Cobimetinib in Combination With Vemurafenib in Active Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02230306). Stand des Eintrags: 12.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02230306	A2 (Intervention)
24	NCT02091141	Genentech, Inc (2014): ML28897 PRO 02 (Other Identifier: Genentech, Inc.) - My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02091141). Stand des Eintrags: 03.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02091141	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
25	NCT02036086	Sunnybrook Health Sciences Centre (2013): ML28606 - Study of Neo-adjuvant Use of Vemurafenib Plus Cobimetinib for BRAF Mutant Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02036086). Stand des Eintrags: 23.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02036086	A3 (Komparator)
26	NCT01974258	Hoffmann-La Roche (2013): GO29026 - Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Onartuzumab Combined With Vemurafenib and/or Cobimetinib in Cancer Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01974258). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01974258	A2 (Intervention)
27	NCT01876641	Mohammed M Milhem (2013): 201304715 - Treatment of a Resistant Disease Using Decitabine Combined With Vemurafenib Plus Cobimetinib - ClinicalTrials.gov (NCT01876641). Stand des Eintrags: 26.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01876641	A2 (Intervention)
28	NCT01813214	Georgetown University (2013): MLN28305 - The Effects of Vemurafenib + Cobimetinib on Immunity in Patients With Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01813214). Stand des Eintrags: 08.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01813214	A2 (Intervention)
29	NCT01689519	Hoffmann-La Roche (2012): GO28141 2012-003008-11 (EudraCT Number) - A Study Comparing Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01689519). Stand des Eintrags: 28.09.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01689519	E1 (Indikation)
30	NCT01656642	Genentech, Inc (2012): GP28384 2012-002738-35 (EudraCT Number) - A Phase 1b Study of Atezolizumab in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Participants With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01656642). Stand des Eintrags: 17.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01656642	A2 (Intervention)
31	NCT01495988	Melanoma Research Foundation Breakthrough Consortium (2011): ML27894 GEN-01 (Other Identifier: MRFBC) - Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01495988). Stand des Eintrags: 24.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01495988	A6 (Publikations- typ)
32	NCT01271803	Hoffmann-La Roche (2011): NO25395 - A Study of Vemurafenib and GDC-0973 (Cobimetinib) in Participants With BRAFV600E Mutation-Positive Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01271803). Stand des Eintrags: 29.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01271803	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
33	NCT01843738	University of Utah (2013): HCl64498 - Radiation Use During Vemurafenib Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT01843738). Stand des Eintrags: 24.05.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01843738	A2 (Intervention)
34	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0916 NCI-2017-01519 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas - ClinicalTrials.gov (NCT03181100). Stand des Eintrags: 24.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03181100	A1 (Indikation)
35	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0869 - Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03108131). Stand des Eintrags: 25.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03108131	A2 (Intervention)
36	NCT02925234	The Netherlands Cancer Institute (2016): M15DRU - The Drug Rediscovery Protocol (DRUP Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT02925234). Stand des Eintrags: 05.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02925234	A2 (Intervention)
37	NCT03136783	Centre Hospitalier Universitaire, Amiens (2017): PI2016_843_0021 - New Tumor Models in Three Dimensions and in a Human Skin Environment for Personalized Melanoma Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03136783). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03136783	A2 (Intervention)
38	NCT02291289	Hoffmann-La Roche (2014): MO29112 2014-001017-61 (EudraCT Number) - A Study of Biomarker-Driven Therapy in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) - ClinicalTrials.gov (NCT02291289). Stand des Eintrags: 04.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02291289	A1 (Indikation)
39	NCT02693535	American Society of Clinical Oncology (2016): Pro00014171 - TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02693535). Stand des Eintrags: 10.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02693535	A1 (Indikation)
40	NCT03498521	Hoffmann-La Roche (2018): MX39795 2017-003040-20 (EudraCT Number) - A Phase II Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site - ClinicalTrials.gov (NCT03498521). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03498521	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
41	NCT03297606	Canadian Cancer Trials Group (2017): PM1 ESR‐17‐12831 (Other Identifier: AstraZeneca) CA209‐9DL (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) ML39800 (Other Identifier: Hoffmann-La Roche) WI233446 (Other Identifier: Pfizer) - Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR) - ClinicalTrials.gov (NCT03297606). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03297606	A3 (Komparator)
EU-CT			
42	2017-003040-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): MX39795 - A phase II, randomized, active-controlled, multi-center study comparing the efficacy and safety of targeted therapy or cancer immunotherapy guided by genomic profiling versus platinum-based chemotherapy in patients with cancer of unknown primary site who have received three cycles of platinum doublet chemotherapy - EU-CTR (2017-003040-20). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003040-20	A2 (Intervention)
43	2012-003008-11	F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): GO28141 - Brafv600-Mutation Positive Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - Eu-Ctr (2012-003008-11). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003008-11	E1 (Indikation)
44	2014-001671-30	Centre Eugène Marquis (2015): 2013-TL-MEL-Th - Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma - EU-CTR (2014-001671-30). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30	A2 (Intervention)
45	2018-000759-41	Roche Farma S.A que realiza el ensayo en España y actúa como representante de F. Hoffmann-La Roche Ltd (2018): MO39136 - The Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Atezolizumab in Brafv600 Wild-Type Melanoma with Central Nervous System Metastases and Cobimetinib Plus Atezolizumab and Vemurafenib in Brafv600 Mutation-Positive Melanoma with Central Nervous System Metastases - Eu-Ctr (2018-000759-41). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
46	2016-002482-54	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): CO39262 - A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION⁻ POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA - EU-CTR (2016-002482-54). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002482-54	A2 (Intervention)
47	2014-002480-15	The Dutch Working Group on Immunotherapy of Oncology (2014): M14REP - A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron Emission Tomography and Tumor Characteristics. - EU-CTR (2014-002480-15). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15	A3 (Komparator)
48	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): MO29112 - A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul) - Eu-Ctr (2014-001017-61). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001017-61	A1 (Indikation)
49	2017-000768-13	Technische Universität Dresden (2017): TUD-CoBRIM-067 - An open-label phase II multicenter study of vemurafenib (Zelboraf®) plus cobimetinib (Cotellic®) after radiosurgery in patients with active BRAF-V600-mutant melanoma brain metastases - EU-CTR (2017-000768-13). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000768-13	A2 (Intervention)
50	2013-001546-34	University Hospital Tübingen (2014): EADO_VC_NEO_1 - vemurafenib and cobimetinib (GDC-0973) in limited metastasis of malignant melanoma (AJCC stage IIIC/IV) and integrated biomarker study: a single armed phase II EADO trial - EU-CTR (2013-001546-34). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001546-34	A3 (Komparator)
51	2015-001731-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): ML29741 - A SINGLE ARM, OPEN LABEL, PHASE II, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE DETECTION OF THE BRAF V600 MUTATION ON cfDNA FROM PLASMA IN PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA - EU-CTR (2015-001731-20). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001731-20	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
52	2015-005097-37	University Hospital Essen (2016): ImmunoCobiVem_2015 - A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - EU-CTR (2015-005097-37). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005097-37	A3 (Komparator)
53	2014-005277-36	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-01-15 - A randomized Phase II study of vemurafenib plus cobimetinib continuous versus intermittent, in previously untreated BRAFV600- mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. - EU-CTR (2014-005277-36). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005277-36	A2 (Intervention)
54	2015-004398-33	Netherlands Cancer Institute (2015): M15DRU - A Dutch National Study on behalf of the Center for Personalized Cancer Treatment (CPCT) to Facilitate Patient Access to Commercially Available, Targeted Anti-cancer Drugs to determine the Potential Efficacy in Treatment of Advanced Cancers with a Known Molecular Profile - EU-CTR (2015-004398-33). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004398-33	A2 (Intervention)
55	2015-005840-33	Netherlands Cancer Institute - Antoni van Leeuwenhoek Hospital (2016): N16VOM - HDAC inhibitor vorinostat in resistant BRAF V600 mutated advanced melanoma - EU-CTR (2015-005840-33). [Zugriff: 16.08.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005840-33	A2 (Intervention)
WHO ICTR			
56	2007-004507-36	Novartis Pharma GmbH (2007): CTBM100DDE01 - A multicenter, open label, 2 period cross-over study to evaluate the Pharmacokinetics of an 8 week continuous treatment with 1x300mg/d and 2x300mg/d TOBI® inhaled with the PARI eFlow® rapid in Cystic Fibrosis (CF) Subjects. - WHO ICTRP (EUCTR2007-004507-36-DE). Stand des Eintrags: 01.11.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-004507-36-DE	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
57	2008-002318-22	Novartis Pharma Services Ag (2009): CTBM100C2303 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase III Study in Cystic Fibrosis (CF) Subjects to Assess Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Tobramycin Inhalation Powder from a Modified Manufacturing Process (TIPnew). - WHO ICTRP (EUCTR2008-002318-22-LT). Stand des Eintrags: 02.05.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002318-22-LT	A1 (Indikation)
58	2011-005487-13	Universita' Degli Studi Di Perugia (2012): HCL-PG01 - A phase II, multi-center, open label study of the clinical activity and safety of the BRAF-V600 inhibitor vemurafenib (PLX-4032) in previously treated patients with hairy cell leukemia (HCL) carrying the BRAF-V600E mutation - WHO ICTRP (EUCTR2011-005487-13-IT). Stand des Eintrags: 02.06.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005487-13-IT	A1 (Indikation)
59	2013-000280-84	Finnish melanoma group (2013): ML28882 - COBRA: TOL+ INTERFERON-alpha COMBINED WITH VEMURAFENIB (BRAF-mutation positive patients) OR TOL + INTERFERON- alpha (BRAF-mutation negative patients) FOR PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA AS 1st CHEMOTHERAPY-BASED TREATMENT - COBRA - WHO ICTRP (EUCTR2013-000280-84-FI). Stand des Eintrags: 01.08.2013. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000280-84-FI	A2 (Intervention)
60	2008-004764-39	Novartis Pharma Services Ag (2009): CTBM100C2303E1 - A Phase III Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Tobramycin Inhalation Powder after Manufacturing Process Modifications (TIPnew) in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Who Completed Participation in Study CTBM100C2303. - WHO ICTRP (EUCTR2008-004764-39-LT). Stand des Eintrags: 01.05.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-004764-39-LT	A1 (Indikation)
61	2011-002000-32	Novartis Pharma Services Ag (2011): CTBM100C2401 - A single arm, open-label, multicenter, Phase IV trial to - WHO ICTRP (EUCTR2011-002000-32-HU). Stand des Eintrags: 03.02.2014. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002000-32-HU	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
62	2009-016734-26	Novartis Pharma Services Ag (2009): CTBM100C2303E2 - A Phase III Open-Label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Tobramycin Inhalation Powder after Manufacturing Process Modifications (TIPnew) in Cystic Fibrosis (CF) Patients Who successfully Completed Participation in Study CTBM100C2303E1. - WHO ICTRP (EUCTR2009-016734-26-EE). Stand des Eintrags: 02.10.2012. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016734-26-EE	A1 (Indikation)
63	ACTRN12610000314022	University University of Auckland (2010): nil - Sensorimotor integration after theta burst stimulation primed upper-limb training in subcortical stroke patients - WHO ICTRP (ACTRN12610000314022). Stand des Eintrags: 01.03.2014. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000314022	A1 (Indikation)
64	ISRCTN31439939	Christoffel Blinden Mission e.V (2011): N/A - A randomised controlled trial of screening strategies for diabetic retinopathy in Kilimanjaro region: a randomised controlled trial of the effect of a screening camera on uptake of screening for diabetic retinopathy (phase I) and a randomised controlled trial of the effect of mobile telephone text reminders of screening appointments on uptake of screening for diabetic retinopathy (phase II) - WHO ICTRP (ISRCTN31439939). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31439939	A1 (Indikation)
65	NCT00125346	Novartis (2005): CTBM100C2301 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase 3 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Tobramycin Inhalation Powder (TIP) in Cystic Fibrosis (CF) Subjects - WHO ICTRP (NCT00125346). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00125346	A1 (Indikation)
66	NCT01217723	McMaster University (2010): CBMTG 0801 - A Randomized Trial of Thymoglobulin to Prevent Chronic Graft Versus Host Disease in Patients Undergoing Hematopoietic Progenitor Cell Transplantation (HPCT) From Unrelated Donors - WHO ICTRP (NCT01217723). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01217723	A1 (Indikation)
67	NCT01317303	The University of New South Wales (2011): UNSW10106 - Comparison of Measures of Plasticity - WHO ICTRP (NCT01317303). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01317303	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
68	NCT01787513	St Vincent's Hospital, Sydney (2013): 12/237 - A Randomised Controlled Trial Comparing Internet Based Cognitive Behavioural Therapy for Major Depressive Disorder Plus a Cognitive Bias Modification Intervention (OxIGen) on Symptoms of Depression and Negative Interpretation Bias. - WHO ICTRP (NCT01787513). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787513	A1 (Indikation)
69	NCT02042040	University of Utah (2013): HCI 64498 - Vemurafenib: Radiation Use During Vemurafenib Treatment - WHO ICTRP (NCT02042040). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02042040	A2 (Intervention)
70	NCT02077114	Herlev Hospital (2014): MM1304 - Peptide Vaccination in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma A Phase I Study (First in Man) - WHO ICTRP (NCT02077114). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02077114	A2 (Intervention)
71	ACTRN1261000806066	University University of New South Wales (2010): Centre for Thrombotic and Bleeding Disorders Research Study Number: CTBR-009 - Randomised open label trial assessing the frequency of receiving therapeutic anticoagulant dosing in 6 weeks of enoxaparin treatment compared with 6 weeks of warfarin treatment, for treatment of symptomatic isolated calf vein thrombosis - WHO ICTRP (ACTRN12610000806066). Stand des Eintrags: 02.02.2013. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000806066	A1 (Indikation)
72	2011-000874-67	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): 2011-000874-67-DE NO25390 - An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations - NA - WHO ICTRP (EUCTR2011-000874-67-GB). Stand des Eintrags: 02.05.2013. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000874-67-GB	A1 (Indikation)
73	ISRCTN41928225	Nhs R&D Regional Programme Register - Department of Health (2004): N0499010351; Watson HSR/06/97 - - Who Ictrp (ISRCTN41928225). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN41928225	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
74	NCT01503151	Tel Aviv University (2011): CBM_SP_2012 - Cognitive Biases Modification Treatment for Social Anxiety - WHO ICTRP (NCT01503151). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01503151	A1 (Indikation)
75	NCT01826448	Plexxikon (2013): PLX108-09 - A Phase 1b Open Label, Dose Escalation Study to Assess Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Antitumor Activity of PLX3397 in Combination With Vemurafenib in V600-mutated BRAF Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01826448). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01826448	A2 (Intervention)
76	NCT00399945	Novartis (2006): CTBM100B2202 - A Phase 1, Single-Dose, Open-Label, Two-Way Crossover, Pharmacoscintigraphy Study of Aerosol Delivery Characteristics (Measured by In Vivo Lung Deposition, Nebulization Time, Serum Tobramycin Concentrations, and Pharmacokinetic Parameters) and Safety of Tobramycin Administered for Inhalation by PARI eFlow® Rapid Electronic Nebulizer (No Compressor) vs. PARI LC PLUS (TM) Jet Nebulizer (With Compressor) in Healthy Subjects and in Subjects With Cystic Fibrosis - WHO ICTRP (NCT00399945). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00399945	A1 (Indikation)
77	NCT00438958	The Canadian Blood, Marrow Transplant Group (2007): CBMTG-0601 CDR0000528289 - A Randomized Multicentre Study Comparing G-CSF Mobilized Peripheral Blood and G-CSF Stimulated Bone Marrow in Patients Undergoing Matched Sibling Transplantation for Hematologic Malignancies - WHO ICTRP (NCT00438958). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00438958	A1 (Indikation)
78	2012-001565-33	Novartis Pharma Services Ag (2013): CTBM100C2403 - An open-label, crossover, interventional Phase IV study to compare the ease of use of tobramycin inhalation powder with tobramycin inhalation solution and nebulized colistimethate for the treatment of pulmonary Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis - WHO ICTRP (EUCTR2012-001565-33-GB). Stand des Eintrags: 01.11.2014. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-001565-33-GB	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
79	NCT00820144	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2009): PHRC 2003 CTB - Functional Exploration of the Immune Response Using the B-Subunit of Cholera Toxin Administered by Mucosal Way in Healthy Adult Volunteer: Potential Role in Development of Vaccine Processes - WHO ICTRP (NCT00820144). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00820144	A1 (Indikation)
80	NCT01077245	Osel, Inc (2010): CB-001 - A Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Potential Efficacy of Clostridium Butyricum MIYAIRI 588 Strain (MIYA-BM Fine Granules) for the Prevention of Recurrent Clostridium Difficile Infections - WHO ICTRP (NCT01077245). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01077245	A1 (Indikation)
81	NCT01481506	Campus Bio-Medico University (2011): 29/2009 ComEt CBM - SweetAge - Efficacy Of Multiparametric Telemonitoring On Respiratory Outcomes In Elderly People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - WHO ICTRP (NCT01481506). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01481506	A1 (Indikation)
82	NCT01554774	Hospital Viamed Valvanera, Spain (2012): HVVV-CBM-01 - Observational Study of Comparison of Echocardiographic Markers of Right Ventricular Function and Electrocardiographic Signs of Chronic Cor Pulmonale in Elderly Patient With COPD - WHO ICTRP (NCT01554774). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01554774	A1 (Indikation)
83	NCT02115035	University of Arkansas (2014): 2014-07 - A Phase II Single Agent Study to Evaluate the Overall Response Rate, Safety and Tolerability of Orally Administered Vemurafenib (VMRB) in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Who Have Activated BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT02115035). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115035	A1 (Indikation)
84	NCT02300480	First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University (2014): CYYMZ-005 - Effects of Calot's Triangle Block for Postoperative Analgesia in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: a Prospective, Randomized, Double-blind, Controlled, Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT02300480). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300480	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
85	NCT01830192	Campus Bio-Medico University (2013): 47/09 RA CBM - REM (Risk Of Endometrial Malignancy): A Proposal for a New Scoring System to Evaluate Risk of Endometrial Malignancy - WHO ICTRP (NCT01830192). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01830192	A1 (Indikation)
86	NCT01835184	National Cancer Institute (2013): 13-017 9287 NCI-2013-00808 P30CA006516 U01CA062490 UM1CA186709 - Phase I Dose Escalation of the MET Inhibitor XL184 and the BRAF Inhibitor Vemurafenib - WHO ICTRP (NCT01835184). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01835184	A2 (Intervention)
87	NCT01647893	Chem Tech Research Incorporation (2012): CTB-001 - A Phase 1 Clinical Study, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Single-dose, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles of CTB-001 Intravenously Administered in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01647893). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01647893	A1 (Indikation)
88	NCT01683188	Prometheus Laboratories (2012): 12PLK01 - A Multi-Center Study of High Dose Aldesleukin (Interleukin-2) + Vemurafenib Therapy in Patients With BRAFV600 Mutation Positive Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01683188). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01683188	A2 (Intervention)
89	2012-003532-23	Novartis Pharma Services Ag (2012): CTBM100C2401E1 - A 48 week extension to CTBM100C2401, a single arm open-label, multicenter, phase IV trial, to assess long term safety of tobramycin inhalation powder (TIP) in patients with Cystic Fibrosis - WHO ICTRP (EUCTR2012-003532-23-HU). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003532-23-HU	A1 (Indikation)
90	2014-002480-15	The Dutch Working Group on Immunotherapy of Oncology (2014): M14REP - A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron Emission Tomography and Tumor Characteristics. - WHO ICTRP (EUCTR2014-002480-15-NL). Stand des Eintrags: 02.11.2014. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002480-15-NL	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
91	ISRCTN23764070	Gothenburg University Vaccine Research Institute (2011): 2009-015741-23 EudraCT number: 2009-015741-23, OEV-120 - Evaluation of the safety and immunogenicity of a prototype enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC) vaccine: a three-armed, double-blinded, randomised, single-centre study - WHO ICTRP (ISRCTN23764070). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN23764070	A1 (Indikation)
92	ISRCTN97280940	Queen Mary University of London (2007): P3/04/040 - - Who Ictrp (ISRCTN97280940). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN97280940	A2 (Intervention)
93	2014-002230-32	F. Hoffman-La Roche Ltd, realizado en España por Roche Farma S.A (2014): WO29479 - A Multistage, Phase II, Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib in Combination with Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer - Who Ictrp (EUCTR2014-002230-32-ES). Stand des Eintrags: 02.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002230-32-ES	A1 (Indikation)
94	NCT01719913	University of Copenhagen (2012): NNF-CBMR 3861-34275 - Gut, Grain and Greens (3G): The Effect of Gluten on Gut Microbiome and Metabolic Health. - WHO ICTRP (NCT01719913). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01719913	A1 (Indikation)
95	NCT01788605	The Catholic University of Korea (2013): CBMTC-sup001 - Prospective, Single-arm Phase 2 Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Ramosetron in the Setting of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies - WHO ICTRP (NCT01788605). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01788605	A1 (Indikation)
96	2009-012293-12	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2009): NO25026 - BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. - BRIM 3 - WHO ICTRP (EUCTR2009-012293-12-NL). Stand des Eintrags: 01.10.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012293-12-NL	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
97	NCT00238550	Sheffield Teaching Hospitals Nhs Foundation Trust (2005): 02/343 BDA:RD03/0002590 - Randomised Control Trial Studying the Addition of CBME to Conventional Treatment for the Relief of Painful Diabetic Neuropathy - WHO ICTRP (NCT00238550). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00238550	A1 (Indikation)
98	NCT00420836	Novartis (2007): CTBM100B2201 - Crossover Pharmacokinetic Study of Tobramycin Administered for Inhalation by PARI eFlow® Rapid Electronic Nebulizer (no Compressor) vs. PARI LC PLUSTM Jet Nebulizer (With Compressor) in Cystic Fibrosis Subjects - WHO ICTRP (NCT00420836). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00420836	A1 (Indikation)
99	NCT01841463	Piramal Enterprises Limited (2013): P1446A-05/72/12 - An Open Label, Multicenter, Phase I Extension Study of an Oral Cdk Inhibitor P1446A-05 Administered With an Oral BRAF Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) in Patients With Advanced or Inoperable Malignant Melanoma With BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT01841463). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01841463	A2 (Intervention)
100	NCT01914588	Campus Bio-Medico University (2013): 09/2012 ComET CBM - PHEBO - Effectiveness of a Multiparametric Telemonitoring System on Prevention of Hospital Admissions and Mortality In Elderly People With Chronic Heart Failure - WHO ICTRP (NCT01914588). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01914588	A1 (Indikation)
101	NCT02095652	Cancer Centre of Monoclonal Therapy, Llc (2014): PTC-293-72 XTPTC-293-72 - Phase 1/2 Study for the Evaluation of Vemurafenib (Zelboraf®) and Ipilimumab (Yervoy®) in Combination With DNE3 Therapy to Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02095652). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095652	A2 (Intervention)
102	2011-004426-10	F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): MO28072 - An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers - WHO ICTRP (EUCTR2011-004426-10-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004426-10-GB	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
103	NCT00482300	University of Roma La Sapienza (2007): PTC-CBM-15 - Systematic Pelvic Lymphadenectomy Versus no Lymphadenectomy in Clinical Stage I-II Endometrial Cancer - WHO ICTRP (NCT00482300). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00482300	A1 (Indikation)
104	NCT01478880	University Hospital Tuebingen (2011): TBS-H 1 - Efficacy and Safety of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (Theta Burst Stimulation) for the Treatment of Auditory Hallucinations - WHO ICTRP (NCT01478880). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01478880	A1 (Indikation)
105	NCT02068079	Duke University (2014): Pro00045015 - A Pilot Study of Trientine With Vemurafenib for the Treatment BRAF Mutated Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02068079). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068079	A1 (Indikation)
106	NCT01809769	Cellular Biomedicine Group Ltd (2013): CBMG-KOA-1.1 - Autologous Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells Therapy for Patients With Knee Osteoarthritis by Intra-articular Injection: A Phase II, Randomized and Double-blinded Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT01809769). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01809769	A1 (Indikation)
107	NCT02199106	University of Regensburg (2014): Ti-cTBS - Effectiveness of Neuronavigated Continuous Theta Burst Stimulation of the Left Heschl's Gyrus in Chronic Tinnitus - WHO ICTRP (NCT02199106). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02199106	A1 (Indikation)
108	NCT02313792	The Catholic University of Korea (2014): CBMTC-sup002 - Efficacy, Safety and Quality of Life of Palifermin on Reducing Oral Mucositis in Patients With Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Prospective Double-blind Randomized Phase III Trial - WHO ICTRP (NCT02313792). Stand des Eintrags: 01.02.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02313792	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
109	NCT02439268	Cancer Centre of Monoclonal Therapy, Llc (2015): XTPTC-303-88 - The Safety and Efficacy Study of Vemurafenib (CT) Compared With Vemurafenib (Zelbolaf®) in Advanced Patients Harboring the V600 BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT02439268). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02439268	A2 (Intervention)
110	2014-005277-36	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-01-15 - A randomized Phase II study of vemurafenib plus cobimetinib continuous versus intermittent, in previously untreated BRAFV600- mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma. - WHO ICTRP (EUCTR2014-005277-36-ES). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005277-36-ES	A2 (Intervention)
111	NCT01942993	Philip Friedlander (2013): GCO 13-0427 - The Effect of BRAF Inhibition With Vemurafenib On The Innate and Adaptive Immune Systems in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma Expressing a V600 BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT01942993). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01942993	A2 (Intervention)
112	ACTRN12616000598482	The University of Sydney (2016): Nil - The relative efficacy of cognitive bias modification for interpretation or attention in social anxiety - WHO ICTRP (ACTRN12616000598482). Stand des Eintrags: 01.05.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000598482	A1 (Indikation)
113	NCT01673737	Sanofi (2012): TCD12739 U1111-1129-2696 - A Phase I/Ib Study for the Evaluation of SAR260301, Administered Orally in Monotherapy in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas, and in Combination With Vemurafenib in Patients With Unresectable Metastatic BRAF-mutated Melanoma - WHO ICTRP (NCT01673737). Stand des Eintrags: 02.04.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673737	A2 (Intervention)
114	NCT02423616	Attikon Hospital (2015): 3-13/11-2-16 - Correlation Between Maximal Inspiratory Pressure and Hand Grip Force in Healthy Individuals - WHO ICTRP (NCT02423616). Stand des Eintrags: 01.05.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02423616	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
115	NCT02365935	Campus Bio-Medico University (2015): CC/47 cbm - Phase II Randomized Controlled Trial on the Safety and Efficacy of 4 Versus 6 Courses of Adjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Cervical Cancer Patients Previously Treated With Neoadjuvant Chemotherapy Plus Radical Surgery - WHO ICTRP (NCT02365935). Stand des Eintrags: 02.03.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02365935	A1 (Indikation)
116	2005-003772-37	Novartis Pharma Services Ag (2005): CTBM100C2302 - A Randomized, Open-label, Multicenter, Phase 3 Trial to Assess the Safety of Tobramycin Inhalation Powder Compared to TOBI® in Cystic Fibrosis Subjects - TIP003 - WHO ICTRP (EUCTR2005-003772-37-GB). Stand des Eintrags: 01.07.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003772-37-GB	A1 (Indikation)
117	2014-001225-33	Unicancer (2014): UC-0105/1401 - Secured access to vemurafenib for patients with tumors harboring BRAF genomic alterations. - AcSé Vemurafenib - WHO ICTRP (EUCTR2014-001225-33-FR). Stand des Eintrags: 02.08.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001225-33-FR	A2 (Intervention)
118	NCT02031107	Adrian Guggisberg (2014): SNF-146639-1 - Randomized Controlled Trial of Transcranial Theta-burst Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation in Subacute Stroke - WHO ICTRP (NCT02031107). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02031107	A1 (Indikation)
119	JPRN-UMIN000004277	Department of Neuropsychiatry, Kyorin University School of Medicine (2010): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000004277). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004277	A1 (Indikation)
120	2009-016590-15	Novartis Pharma Services Ag (2009): CTBM100C2304 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Multi-Center Study to Assess the Efficacy - WHO ICTRP (EUCTR2009-016590-15-HU). Stand des Eintrags: 04.08.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016590-15-HU	A1 (Indikation)
121	NCT02472808	All India Institute of Medical Sciences, New Delhi (2015): DM Thesis - Diagnostic Utility of EBUS-TBNA Versus Conventional TBNA With Rapid on Site Evaluation in the Diagnosis of Sarcoidosis: a Randomised Study - WHO ICTRP (NCT02472808). Stand des Eintrags: 03.08.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02472808	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
122	NCT01983124	Paola Queirolo (2013): 2012-004172-18 - A Phase II Single-arm Study for the Treatment After Recurrence of Advanced Melanoma Patients Harboring the V600BRAF Mutation and Pretreated With Vemurafenib, With the Association of Vemurafenib Plus Fotemustine. - WHO ICTRP (NCT01983124). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01983124	A2 (Intervention)
123	JPRN-UMIN000009688	Imsut Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo (2013): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000009688). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000009688	A1 (Indikation)
124	NCT01986166	Genentech, Inc (2013): 2013-001910-14 GO29030 - A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEHD7945A and Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors With Mutant KRAS - WHO ICTRP (NCT01986166). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986166	A1 (Indikation)
125	ACTRN12611001221943	St Vincent's Hospital (2011): Nil - A randomised controlled trial comparing Internet based cognitive behavioural therapy for major depressive disorder plus a cognitive bias modification intervention (OxIGen) vs. Internet based cognitive behavioural therapy for major depressive disorder vs. a waitlist control on symptoms of depression and negative interpretation bias. - WHO ICTRP (ACTRN12611001221943). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001221943	A1 (Indikation)
126	ISRCTN01005959	University of Padova (2013): N/A - Combined Cognitive Bias Modification (CBM) training within a brief motivational interview framework in alcohol addict outpatients: for whom is the combination most effective? - WHO ICTRP (ISRCTN01005959). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN01005959	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
127	ISRCTN16654287	Stellenbosch University (2015): Internal ethics review board reference number: N14/09/127 - Integrating early childhood care and development, HIV testing and treatment support, and nutrition information into rural informal nursery care in Mokhotlong, Lesotho, to improve HIV testing rates, treatment adherence and early childhood development : a cluster randomized control trial. - WHO ICTRP (ISRCTN16654287). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN16654287	A1 (Indikation)
128	NCT00622531	Siemens Healthcare Diagnostics Inc (2008): CTB-Centaur200603 - Utilizing, Studying, Evaluating BNP for Monitoring in Patients With Heart Failure (USE-BNP) - WHO ICTRP (NCT00622531). Stand des Eintrags: 07.12.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00622531	A1 (Indikation)
129	2011-000954-46	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): MO25743 - An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate - WHO ICTRP (EUCTR2011-000954-46-DE). Stand des Eintrags: 01.03.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000954-46-DE	A1 (Indikation)
130	NCT02674880	Campus Bio-Medico University (2016): 15.1(15PT).15 ComEt-CBM - Use of High-molecular Weight Hyaluronan in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Diseases Treated With Non-invasive Ventilation: Feasibility and Outcomes - WHO ICTRP (NCT02674880). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02674880	A1 (Indikation)
131	NCT02202200	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (2014): D20121106 - An Open Label Multicenter, Phase I-II Study With Tumor Molecular Pharmacodynamic (MPD) Evaluation and Pharmacokinetics of PD-0332991 in Patients Suffering Metastatic Melanoma With BRAFv600 Mutated and CDKN2A Loss and Expression of Rb and Treated by Vemurafenib - WHO ICTRP (NCT02202200). Stand des Eintrags: 02.04.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02202200	A1 (Indikation)
132	2016-001840-20-Outside-EU/	Novartis Pharmaceuticals Corporation (2016): CTBM100C2412 - A Multi-center, Human Factors Engineering (HFE) Usability Study in Cystic Fibrosis Patients to Validate the Approved Instructions for Use (IFU) of TOBI® Podhaler™ (Tobramycin Inhalation Powder) Using Placebo Capsules. - WHO ICTRP (EUCTR2016-001840-20-Outside-EU/EEA). Stand des Eintrags: 02.05.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001840-20-Outside-EU/EEA	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
133	2014-001671-30	Centre Eugène Marquis (2015): 2013-TL-MEL-Th - Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma - Vemurafenib + cobimetinib combination treatment in brain-metastatic melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2014-001671-30-FR). Stand des Eintrags: 01.08.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001671-30-FR	A2 (Intervention)
134	ACTRN12616000329460	The Queen Elizabeth Hospital (2016): Nil - The effect of chitosan-dextran (Chitodex) gel with budesonide and mupirocin on recalcitrant rhinosinusitis - WHO ICTRP (ACTRN12616000329460). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000329460	A1 (Indikation)
135	ACTRN12613001334796	University of Western Australia (2013): Nil - Cognitive Bias Modification (CBM) for the Prevention of Depression Among People with Subsyndromal Depressive Symptoms. - WHO ICTRP (ACTRN12613001334796). Stand des Eintrags: 04.07.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001334796	A1 (Indikation)
136	JPRN-UMIN000015716	Tohoku University Graduate school of Medicine (2014): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000015716). Stand des Eintrags: 02.07.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015716	A1 (Indikation)
137	NCT02818296	Florida State University (2016): Oglesby01 - Computerized Cognitive Bias Intervention for Intolerance of Uncertainty - WHO ICTRP (NCT02818296). Stand des Eintrags: 01.07.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818296	A1 (Indikation)
138	NCT01771458	Institut Curie (2012): IC 2012-04 - A Randomized Proof-of-concept Phase II Trial Comparing Therapy Based on Tumor Molecular Profiling Versus Conventional Therapy in Patients With Refractory Cancer. - WHO ICTRP (NCT01771458). Stand des Eintrags: 08.08.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01771458	A1 (Indikation)
139	2014-001419-38	Center for Cancer Immune Therapy (2014): MM1414 - T-cell therapy in combination with vemurafenib for BRAF mutated metastatic melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2014-001419-38-DK). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001419-38-DK	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
140	NCT02855073	Cellular Biomedicine Group Ltd (2016): CBMG-ReJoinTM-CL-1.0 - A Randomized, Single-blind, Parallel Group Phase II Clinical Trial to Compare ReJoinTM (Autologous Adipose-derived Mesenchymal Progenitor Cells) to Sodium Hyaluronate Injection for the Patients With Knee Osteoarthritis Cartilage Defects - WHO ICTRP (NCT02855073). Stand des Eintrags: 01.08.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02855073	A1 (Indikation)
141	ACTRN12613000139774	St Vincent's Hospital (2013): Nil - A randomised controlled trial comparing Internet based cognitive behavioural therapy for major depressive disorder plus a cognitive bias modification intervention (OxIGen) version A vs. Internet based cognitive behavioural therapy for major depressive disorder plus a cognitive bias modification intervention (OxIGen) version B on symptoms of depression and negative interpretation bias. - WHO ICTRP (ACTRN12613000139774). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000139774	A1 (Indikation)
142	ACTRN12613001130752	St Vincent's Hospital (2013): Nil - A randomised controlled trial comparing Internet based cognitive bias modification (Active version) for obsessive compulsive disorder vs. Internet based cognitive bias modification (Control version) on negative interpretation bias. - WHO ICTRP (ACTRN12613001130752). Stand des Eintrags: 02.08.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613001130752	A1 (Indikation)
143	ISRCTN38250575	Gw Pharma Ltd (2005): GWNP0101 - A double blind, randomised, placebo controlled parallel group study of cannabis based medicine extract (CBME), in the treatment of peripheral neuropathic pain characterised by allodynia - WHO ICTRP (ISRCTN38250575). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN38250575	A1 (Indikation)
144	NCT02372019	University of Texas at Austin (2015): 2014-11-0009 - Augmenting Interpretative Cognitive Bias Modification Using Memory Reconsolidation Updating - WHO ICTRP (NCT02372019). Stand des Eintrags: 01.09.2015. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02372019	A1 (Indikation)
145	NCT01791309	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2013): 12-221 - A Pilot Study of Vemurafenib and Panitumumab Combination Therapy in Patients With BRAF V600E Mutated Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT01791309). Stand des Eintrags: 01.01.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791309	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
146	NCT01765556	Hoffmann-La Roche (2013): 2012-003143-29 GO28054 - A Phase I, Open-Label, Multicenter, Three-Period, One-Sequence Study To Investigate The Effect Of Ketoconazole On The Pharmacokinetics Of A Single Oral Dose Of 960 Mg Of Vemurafenib - WHO ICTRP (NCT01765556). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765556	A1 (Indikation)
147	NCT01638676	James Graham Brown Cancer Center (2012): BCC-MEL-11-03 - A Phase I/II Trial of Vemurafenib and Metformin to Unresectable Stage IIIC and Stage IV BRAF.V600E+ Melanoma Patients - WHO ICTRP (NCT01638676). Stand des Eintrags: 05.12.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01638676	A2 (Intervention)
148	ChiCTR-BPC-16008812	Kangning Hospital, Ningbo (2016): Cortical plasticity in psychiatric patients - WHO ICTRP (ChiCTR-BPC-16008812). Stand des Eintrags: 01.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-BPC-16008812	A1 (Indikation)
149	NTR3875	University of Amsterdam (2013): 2010-OP-1117 / VICI grant 453-08-001; - Web-based Combined Cognitive Bias Modification for problem drinkers. - TOP - WHO ICTRP (NTR3875). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3875	A1 (Indikation)
150	2013-001363-23	Oslo University Hospital (2014): MetAction - N-of-1 trial: Actionable Target Identification in Metastatic Cancer for Palliative Systemic Therapy - MetAction - WHO ICTRP (EUCTR2013-001363-23-NO). Stand des Eintrags: 05.09.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001363-23-NO	A5 (Studientyp)
151	NTR4377	Academic Medical Center, Amsterdam (2014): NL44856.018.13 - The effect of concentrated bone marrow - WHO ICTRP (NTR4377). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4377	A2 (Intervention)
152	NCT02704299	Cellular Biomedicine Group Ltd (2016): CBMG-TCM-GC-1.1 - A Single-centered Clinical Trial of Surgery, Chemotherapy in Combination With Autologous T Cells-Based Immunotherapy for Advanced Gastric Cancer. - WHO ICTRP (NCT02704299). Stand des Eintrags: 01.04.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02704299	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
153	NCT02638428	Samsung Medical Center (2015): 2015-08-008 - Genomics-Based Target Therapy for Children With Relapsed or Refractory Malignancy - WHO ICTRP (NCT02638428). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638428	A1 (Indikation)
154	NCT02984501	Campus Bio-Medico University (2016): 20/13 PAR ComEt CBM - Phase II Study of Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy in Patients With Borderline Resectable and Unresectable Locally Advanced Pancreatic Cancer - WHO ICTRP (NCT02984501). Stand des Eintrags: 01.12.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02984501	A1 (Indikation)
155	JPRN-UMIN000015572	National Cancer Center Hospital East (2014): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000015572). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015572	A5 (Studientyp)
156	NCT01577303	Umeå University (2012): Attention training - Reduction of Social Phobia Symptoms With Internet-Based Cognitive Bias Modification - WHO ICTRP (NCT01577303). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01577303	A1 (Indikation)
157	NCT01970189	South Eastern Sydney Local Health District (2013): CTBR-017 (TRA114972) - A Multi-centre, Prospective Disease Registry for Adults Diagnosed With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in International Countries - WHO ICTRP (NCT01970189). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970189	A1 (Indikation)
158	ISRCTN29899028	McMaster University (2010): MCT-99786; CBMTG 0801 - A randomised trial of thymoglobulin to prevent chronic graft versus host disease in patients undergoing haematopoietic progenitor cell transplantation (HPCT) from unrelated donors - WHO ICTRP (ISRCTN29899028). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN29899028	A1 (Indikation)
159	NTR4405	ProPersona/Overwaal (2014): NL45594.091.13 - Cognitive Bias Modification in Posttraumatic Stress Disorder: Training Positive Appraisal Style. - ChIP (Changing Interpretations in PTSD) - WHO ICTRP (NTR4405). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4405	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
160	2015-003040-39	Novartis Pharma Services Ag (2016): CTBM100G2202 - A randomized, blinded, parallel group, multi-center dose-finding study, to assess the efficacy, safety and tolerability of different doses of tobramycin inhalation powder in patients with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and pulmonary P. aeruginosa infection - WHO ICTRP (EUCTR2015-003040-39-ES). Stand des Eintrags: 01.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003040-39-ES	A1 (Indikation)
161	NCT01711762	Genentech, Inc (2012): GP28369 - A Phase 1 Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of 14C -GDC-0973 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects - WHO ICTRP (NCT01711762). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711762	A1 (Indikation)
162	NCT01849666	Hoffmann-La Roche (2013): 2012-003707-35 GO28398 - A Phase I, Open-Label, Multicenter, Randomized, Paralell Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Phenprocoumon in Patients with Brafv600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy - Who Ictrp (NCT01849666). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01849666	A2 (Intervention)
163	NCT02145910	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2014): 13P.480 2013-025 - Phase I Study of Vemurafenib Combined With Whole Brain Radiation Therapy (WBRT) or Radiosurgery (SRS) for Melanoma Patients With BRAF Mutation Presented With Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT02145910). Stand des Eintrags: 03.10.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145910	A2 (Intervention)
164	NCT02089724	Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere (2014): medint001 - Long-term Outcome After Vemurafenib BRAF Inhibitors Interruption in Erdheim-Chester Disease - WHO ICTRP (NCT02089724). Stand des Eintrags: 07.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089724	A1 (Indikation)
165	2016-002490-36	CytomX Therapeutics, Inc (2016): CTMX-M-072-001 - An Open-Label, Dose-Finding and Proof of Concept Study of the Pd-L1 Probody™ Therapeutic, Cx-072, as Monotherapy and in Combination with Yervoy® (Ipilimumab) or with Zelboraf® (Vemurafenib) in Subjects with Advanced or Recurrent Solid Tumors or Lymphomas - Who Ictrp (EUCTR2016-002490-36-HU). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002490-36-HU	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
166	NTR4275	Academic Medical Center, Amsterdam (2013): METC: NL44055.018.13 - Effectiveness of an online pre-treatment cognitive bias modification training for children with an obsessive-compulsive disorder - N/A - WHO ICTRP (NTR4275). Stand des Eintrags: 03.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4275	A1 (Indikation)
167	NTR4475	University of Amsterdam (2014): 10 R 35.08.12.000 - Clinical Intervention with tDCS and Alcohol Avoidance Training - CITAAT - WHO ICTRP (NTR4475). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4475	A1 (Indikation)
168	NTR4830	University of Amsterdam (2014): 2013-DP-3047 - Smoking cognitive bias training online: A randomized control trial - S-CBM online - WHO ICTRP (NTR4830). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4830	A1 (Indikation)
169	NCT01851824	Hoffmann-La Roche (2013): 2012-003706-27 GO28397 - A Phase I, Open-Label, Multicenter, 3-Period, Fixed-Sequence Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of Acenocoumarol in Patients with Brafv600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy - Who Ictrp (NCT01851824). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01851824	A2 (Intervention)
170	NCT02136524	Genentech, Inc (2014): GP28370 - A Phase 1, Open-Label, Single-Dose, Randomized, 2-Period, 2-Treatment Sequence Cross-over Study to Assess the Relative Bioavailability of Cobimetinib Administered as a Tablet Formulation Compared to a Capsule Formulation in Healthy Subjects - Who Ictrp (NCT02136524). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02136524	A1 (Indikation)
171	NTR5096	University of Antwerp (2015): 2014-DP-3774; B300201422158; A14/0022 - Online Cognitive Bias Modification for Gambling Disorders: A randomised controlled trial - TOP-Gambling Project - WHO ICTRP (NTR5096). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5096	A1 (Indikation)
172	NTR6253	University of Amsterdam (2017): 2015-DP 4666 - Web-based cognitive bias modification in South African cocaine users - CBM Cocaine SA - WHO ICTRP (NTR6253). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6253	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
173	NCT01974258	Hoffmann-La Roche (2013): GO29026 - A PHASE Ib, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF ONARTUZUMAB IN COMBINATION WITH VEMURAFENIB AND/OR COBIMETINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID MALIGNANCIES - WHO ICTRP (NCT01974258). Stand des Eintrags: 01.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01974258	A2 (Intervention)
174	JPRN-UMIN000011856	Taipei Veterans General Hospital, Taiwan (2013): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000011856). Stand des Eintrags: 03.01.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011856	A1 (Indikation)
175	NTR6280	University of Amsterdam (2017): 10-R-35.08.32.000 - The AddictionBeater: clinical and motivational effects of a modular Cognitive Bias Modification serious game for alcohol addiction - The AddictionBeater - WHO ICTRP (NTR6280). Stand des Eintrags: 01.06.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6280	A1 (Indikation)
176	NTR6458	University of Amsterdam (2017): 2013-DP-3165 - Effectiveness of cognitive bias modification training in reducing levels of problematic cannabis and alcohol use in incarcerated juvenile delinquents. - WHO ICTRP (NTR6458). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6458	A1 (Indikation)
177	ACTRN12617001241325	Monash University (2017): Nil known - A randomised controlled trial to determine the effectiveness of Cognitive Bias Modification training during inpatient alcohol withdrawal on alcohol consumption rates 2 weeks, 3 months, 6-months, and 1 year post-discharge. - WHO ICTRP (ACTRN12617001241325). Stand des Eintrags: 09.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001241325	A1 (Indikation)
178	NCT00631020	University of California, Los Angeles (2008): PM 20063287 - Determining the Efficacy of Cognitive-behavioral Motivational Enhancement +/- Nicotine Replacement Therapy for Adolescents - WHO ICTRP (NCT00631020). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00631020	A1 (Indikation)
179	NTR6496	University Medical Center Groningen (2017): NL47573.099.14 - The effect of cognitive bias modification of interpretive bias - WHO ICTRP (NTR6496). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL:	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR6496	
180	NCT02427893	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center (2015): IRB00051085 J1517 - An Exploratory Study of the Immunological Effects of Vemurafenib and Cobimetinib, Administered Alone and in Combination, in Subjects With Advanced BRAF V600E/K Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02427893). Stand des Eintrags: 02.11.2016. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02427893	A3 (Komparator)
181	2012-003621-21	Charité University Hospital Berlin (2013): CTBM100DDE04T - Prospective phase IIA multicenter double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of inhaled, aerosolized Tobramycin (TOBI®) b.i.d. in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) - iTO-VAP (inhaled TOBI® in patients with VAP) - WHO ICTRP (EUCTR2012-003621-21-DE). Stand des Eintrags: 09.01.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003621-21-DE	A1 (Indikation)
182	NTR4172	Ggz Friesland (2013): The effectiveness of a serious game for first episode psychotic patients with anxiety symptoms using cognitive bias modification: a randomized controlled trial. - - WHO ICTRP (NTR4172). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4172	A1 (Indikation)
183	NTR4340	Leiden University Medical Center (2013): P13.195 - Cognitive bias modification for patients with cluster-C personality disorder (CBM-I ST) a pre-therapy - CBM-I - WHO ICTRP (NTR4340). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR4340	A1 (Indikation)
184	NCT01519427	National Cancer Institute (2012): 16950 8867 CDR0000722048 N01CM00100 NCI-2012-00238 VICCMEL1120 - A Phase II Trial of MAP Kinase Inhibition With AZD6244 Hydrogen Sulfate in Combination With MK-2206 (Akt Inhibitor) in Patients With BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Whose Disease Has Progressed on Prior Therapy With a Selective BRAF Inhibitor (i.e., Vemurafenib, Dabrafenib, LGX818) - WHO ICTRP (NCT01519427). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01519427	A2 (Intervention)
185	NCT01775137	Novartis Pharmaceuticals (2013): CTBM100C2401E1 - A 48 Week Extension to CTBM100C2401, a Single Arm, Open-label, Multicenter, Phase IV Extension Trial to Assess Long Term Safety of Tobramycin Inhalation Powder (TIP) in Patients With Cystic Fibrosis Who Completed	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		Participation in CTBM100C2401. - WHO ICTRP (NCT01775137). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01775137	
186	NTR5087	Saxion University of Applied Sciences Academie Mens & Maatschappij (2015): NL48563.018.14 - The effectiveness of CBM Avoid Alcohol training as an adjunct to cognitive behavioral treatment (TAU) in an outpatient treatment setting in reducing alcohol abuse - CBM-AAT +CBT - WHO ICTRP (NTR5087). Stand des Eintrags: 03.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5087	A1 (Indikation)
187	NTR5062	Academic Medical Center, Amsterdam (2015): 2013-DP-3047 - Online cognitive bias modification to decrease alcohol consumption - - WHO ICTRP (NTR5062). Stand des Eintrags: 03.04.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5062	A1 (Indikation)
188	2011-004011-24	F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): GO27826 - A Phase Iii, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib (Ro5185426) Adjuvant Therapy in Patients with Surgically Resected, Cutaneous Braf-Mutant Melanoma at High Risk for Recurrence - Who Ictrp (EUCTR2011-004011-24-GB). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004011-24-GB	A1 (Indikation)
189	NCT00467779	Genentech, Inc (2007): GO01329 MEK4592g XL518-001 - A Phase 1 Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of GDC-0973/XL518 Administered Orally Daily to Subjects With Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT00467779). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00467779	A2 (Intervention)
190	NCT00678795	Gw Pharmaceuticals Ltd (2008): GWMS0208 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Cannabis Based Medicine (CBM) Extract, in Patients Suffering Detrusor Overactivity Associated With Multiple Sclerosis. - WHO ICTRP (NCT00678795). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00678795	A1 (Indikation)
191	2015-004398-33	Netherlands Cancer Institute (2015): M15DRU NCT02925234 - The Drug Rediscovery Protocol (DRUP trial) - WHO ICTRP (EUCTR2015-004398-33-NL). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004398-33-NL	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
192	2013-001546-34	University Hospital Tübingen (2014): EADO_VC_NEO_1 - Neoadjuvant treatment with the combination of - WHO ICTRP (EUCTR2013-001546-34-AT). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001546-34-AT	A3 (Komparator)
193	ISRCTN90749868	Guy's Campus, King's College London (2016): 20719 - Cognitive Bias Modification for Paranoia: a randomised controlled trial - WHO ICTRP (ISRCTN90749868). Stand des Eintrags: 02.08.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN90749868	A1 (Indikation)
194	2016-004318-82-Outside-EU/	Novartis Pharmaceuticals Corporation (2017): CTBM100CUS03 - Tobramycin Inhalation Powder (TIP) Administered Once Daily Continuously Versus TIP Administered BID in 28 Day on 28 Day Off Cycles - WHO ICTRP (EUCTR2016-004318-82-Outside-EU/EEA). Stand des Eintrags: 02.05.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004318-82-Outside-EU/EEA	A1 (Indikation)
195	ChiCTR-DDD-17012443	The First People's Hospital of Chenzhou (2017): Applications of ctDNA enrichment combined sanger sequencing technology and ctBEST technology in early screening of Lung Cancer - WHO ICTRP (ChiCTR-DDD-17012443). Stand des Eintrags: 04.09.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-DDD-17012443	A1 (Indikation)
196	NCT00852527	Va Office of Research, Development (2009): SDR 08-377 - Evaluation of VA's TBI Clinical Reminder And Secondary Level Evaluation - WHO ICTRP (NCT00852527). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00852527	A1 (Indikation)
197	NCT00996892	Genentech, Inc (2009): GO01330 MEK4752g - A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GDC-0973 in Combination With GDC-0941 When Administered in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT00996892). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00996892	A2 (Intervention)
198	JPRN-UMIN000016583	Chugai Pharmaceutical Co. Ltd (2015): - Who Ictrp (JPRN-UMIN000016583). Stand des Eintrags: 01.09.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016583	A2 (Intervention)
199	2015-001731-20	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): ML29741 - A SINGLE ARM, OPEN LABEL, PHASE II, MULTICENTER STUDY TO ASSESS THE DETECTION OF THE BRAF V600 MUTATION ON cfDNA FROM PLASMA IN	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA - WHO ICTRP (EUCTR2015-001731-20-BE). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001731-20-BE	
200	NCT00634192	Novartis (2008): CTBM100DDE01 - A Multicenter, Open Label, 2 Period Cross-over Study to Evaluate the PK of a 8 Week Continuous Treatment With 1x300mg/d and 2x300mg/d Tobramycin Inhaled With a 'Soft Mist' Nebulizer in Cystic Fibrosis (CF) Subjects - WHO ICTRP (NCT00634192). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00634192	A1 (Indikation)
201	NCT01611675	Massachusetts General Hospital (2012): 12-088 - Leflunomide in Combination With Vemurafenib in Patients With V600 Mutant Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01611675). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01611675	A2 (Intervention)
202	2014-001204-21	Novartis Pharma GmbH (2014): CTBM100CDE02 - An 8 week open-label interventional multicenter study to evaluate the lung clearance index as endpoint for clinical trials in cystic fibrosis patients = 6 years of age, chronically infected with Pseudomonas aeruginosa - WHO ICTRP (EUCTR2014-001204-21-DE). Stand des Eintrags: 02.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001204-21-DE	A1 (Indikation)
203	NCT01400451	Bristol-Myers Squibb (2011): 2011-000906-22 CA184-161 ST - A Phase I Trial of Vemurafenib and Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutation-positive Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01400451). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400451	A1 (Indikation)
204	NCT01603212	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0847 NCI-2012-02759 - Systemic Therapy of Metastatic Melanoma With Multidrug Regimen Including Interferon, Interleukin-2 and BRAF Inhibitor - WHO ICTRP (NCT01603212). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01603212	A2 (Intervention)
205	NCT01844674	Hoffmann-La Roche (2013): 2012-003705-94 GO28396 - A Phase I, Open-Label, Multicenter, 3- Period, Fixed-Sequence Study to Investigate the Effect of Vemurafenib on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Tizanidine (a CYP1A2 Substrate) in Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy - WHO ICTRP (NCT01844674). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL:	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01844674	
206	NCT01959633	Fondazione Melanoma Onlus (2013): 2013-003730-33 VEMUPLINT - Phase I-II Study of the Combination Vemurafenib Plus PEG-interferon in Advanced Melanoma Patients Harboring the V600BRAF Mutation - WHO ICTRP (NCT01959633). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959633	A2 (Intervention)
207	NCT00705003	Massachusetts General Hospital (2008): CBM-IT-01 - A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of a Combination Product (BCI-024 and BCI-049) in Patients With Major Depressive Disorder (MDD) - WHO ICTRP (NCT00705003). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00705003	A1 (Indikation)
208	NCT00711880	Gw Pharmaceuticals Ltd (2008): GWNP0101 - A Double Blind, Randomised, Placebo Controlled Parallel Group Study of Cannabis Based Medicine Extract (CBME), in the Treatment of Peripheral Neuropathic Pain Characterised by Allodynia. - WHO ICTRP (NCT00711880). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00711880	A1 (Indikation)
209	NCT00388505	Novartis Pharmaceuticals (2006): CTBM100C2302 - A Randomized, Open-label Multicentre Phase 3 Trial to Assess the Safety of Tobramycin Inhalation Powder Compared to Tobramycin Solution for Inhalation in Cystic Fibrosis Subjects - WHO ICTRP (NCT00388505). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00388505	A1 (Indikation)
210	NCT00391976	Novartis (2006): CTBM100B2301 - The Microbiologic Efficacy and Safety of Two Treatment Regimens of Inhaled Tobramycin Nebuliser Solution (TNS) for the Treatment of Early Onset Pseudomonas Aeruginosa Lower Respiratory Tract Infection in Subjects With Cystic Fibrosis - WHO ICTRP (NCT00391976). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00391976	A1 (Indikation)
211	NCT02441465	Hoffmann-La Roche (2015): 2013-004144-34 GO28395 - A Phase 1, Open-Label, Absolute Bioavailability Study of Vemurafenib in Patients With BRAF ^{V600} Mutation-Positive Malignancies - WHO ICTRP (NCT02441465). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441465	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
212	NCT02457793	Genentech, Inc (2015): 2015-000092-27 GO29653 - A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study Of The Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Cobimetinib and GDC-0994 In Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02457793). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02457793	A2 (Intervention)
213	NCT01286753	Hoffmann-La Roche (2011): 2010-024133-23 NO25530 - An Open-Label, Multi-Center Phase II Study of the BRAF Inhibitor Vemurafenib in Patients With Metastatic or Unresectable Papillary Thyroid Cancer (PTC) Positive for the BRAF V600 Mutation and Resistant to Radioactive Iodine - WHO ICTRP (NCT01286753). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01286753	A1 (Indikation)
214	NCT01378975	Hoffmann-La Roche (2011): MO25743 - An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study, to Evaluate the Efficacy of Vemurafenib in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT01378975). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01378975	A2 (Intervention)
215	NCT01636908	Vu University Medical Center (2012): 2011/128 - Pilot Study on the Determination of Intratumoral Concentrations of Kinase Inhibitors in Patients With Advanced Solid Malignancies. - WHO ICTRP (NCT01636908). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01636908	A1 (Indikation)
216	NCT01709292	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2012-0471 NCI-2012-02171 - Pharmacodynamic Study of Vemurafenib in the Neoadjuvant Setting in Patients With Locally Advanced Thyroid Cancer - WHO ICTRP (NCT01709292). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709292	A1 (Indikation)
217	NCT00674609	Gw Pharmaceuticals Ltd (2008): GWCA0101 - A Double Blind, Randomized, Parallel Group, Placebo Controlled, Comparative Study of the Efficacy, Safety and Tolerability of Cannabis Based Medicine (CBM) Extracts in Patients With Cancer-related Pain. - WHO ICTRP (NCT00674609). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00674609	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
218	NCT00731653	Massachusetts General Hospital (2008): CBM-IT-01-EXT - An Open-Label Extension Study to Assess the Tolerability of BCI-024 in Combination With BCI-049 in Patients With Major Depressive Disorder - WHO ICTRP (NCT00731653). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00731653	A1 (Indikation)
219	NCT01474551	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2011): 11-091 - A Single Center Phase II Trial of Vemurafenib (R05185426) in Poor Performance Status Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma Harboring a V600E/K Mutation - WHO ICTRP (NCT01474551). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01474551	A2 (Intervention)
220	NCT01673854	Bristol-Myers Squibb (2012): 2012-002054-24 CA184-240 - A Single Arm Open-Label Phase II Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT01673854). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673854	A2 (Intervention)
221	NCT01843738	University of Utah (2013): HCI64498 - Radiation Use During Vemurafenib and Cobimetinib Treatment in Patients With BRAFV600 Mutated Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma - WHO ICTRP (NCT01843738). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01843738	A2 (Intervention)
222	NCT01897116	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2013): UPCC 06613 - A Phase I Trial of Vemurafenib and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced BRAF Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01897116). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01897116	A2 (Intervention)
223	NCT01765569	Hoffmann-La Roche (2013): 2012-003459-13 GO28394 - A Phase I, Open-Label, Multicenter, 3-Period, Fixed-Sequence Study To Investigate The Effect Of Vemurafenib On The Pharmacokinetics Of A Single Dose Of Digoxin In Patients With BRAFV600 Mutation-Positive Metastatic Malignancy - WHO ICTRP (NCT01765569). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765569	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
224	NCT01929876	Genentech, Inc (2013): GP28620 - A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Itraconazole on the Pharmacokinetics of Cobimetinib in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01929876). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01929876	A1 (Indikation)
225	NCT02015663	Novartis Pharmaceuticals (2013): CTBM100CUS03 - A 24-week, Open-label, Parallel-group, Interventional Phase IV Study Comparing Tobramycin Inhalation Powder (TIP) Administered Once Daily Continuously Versus TIP Administered BID in 28 Day on 28 Day Off Cycles for the Treatment of Pulmonary Pseudomonas Aeruginosa in Patients With Cystic Fibrosis - WHO ICTRP (NCT02015663). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02015663	A1 (Indikation)
226	NCT02050321	University of Arizona (2014): 1312167559 - A Phase II Study of Vemurafenib Combined With Acitretin in Patients With Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT02050321). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050321	A2 (Intervention)
227	NCT02956304	Centre Hospitalier St Anne (2016): D15-P13 - " Effect of Affordance of Objects on the Memory: Study in Transcranial Magnetic Stimulation " (SIMULANG-TMS) - WHO ICTRP (NCT02956304). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02956304	A1 (Indikation)
228	NCT02968303	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - CA209-659 - Phase 2 Study With COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in B-RAF V600E/K Mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize Nivolumab and Ipilimumab therapY - WHO ICTRP (NCT02968303). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02968303	A3 (Komparator)
229	NCT01562275	Genentech, Inc (2012): 2012-003934-18 GE28079 - A Phase Ib, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of GDC-0973 and GDC-0068 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01562275). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01562275	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
230	NCT01765543	Hoffmann-La Roche (2013): 2012-003142-33 GO28052 - A Phase I, Open-Label, Multicenter, Three-Period, One-Sequence Study to Investigate the Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of a Single Oral Dose of 960 mg of Vemurafenib - WHO ICTRP (NCT01765543). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01765543	A1 (Indikation)
231	ACTRN12613000198729	Royal Adelaide Hospital Cancer Centre (2013): ANZMTG 01.10 - Phase I study of safety and immune effects of an escalating dose of autologous GD2 chimeric antigen receptor-expressing peripheral blood T cells in patients with metastatic melanoma - WHO ICTRP (ACTRN12613000198729). Stand des Eintrags: 09.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000198729	A2 (Intervention)
232	NCT02639546	Hoffmann-La Roche (2015): 2014-004685-25 GO29665 - A Phase I/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Cobimetinib In Pediatric and Young Adult Patients With Previously Treated Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT02639546). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02639546	A2 (Intervention)
233	ACTRN12617001443381	Professor Paul Fitzgerald (2017): None - Effectiveness of accelerated theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression - WHO ICTRP (ACTRN12617001443381). Stand des Eintrags: 06.11.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001443381	A1 (Indikation)
234	NCT01069705	Novartis Pharmaceuticals (2010): CTBM100C2303E2 - A Phase III Open-label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Tobramycin Inhalation Powder After Manufacturing Process Modifications (TIPnew) in Cystic Fibrosis (CF) Patients Who Completed Participation in Study CTBM100C2303E1. - WHO ICTRP (NCT01069705). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01069705	A1 (Indikation)
235	NCT01804140	Genentech, Inc (2013): ML28560 - Screening Protocol to Detect BRAF V600 Mutation-Positive Patients for Enrollment Into Clinical Research Studies of Vemurafenib - WHO ICTRP (NCT01804140). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01804140	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
236	NCT02178540	Novartis Pharmaceuticals (2014): CTBM100C2412 - A Multi-center, Human Factors Engineering (HFE) Usability Study in Cystic Fibrosis Patients to Validate the Approved Instructions for Use (IFU) of TOBI® Podhaler™ (Tobramycin Inhalation Powder) Using Placebo Capsules - WHO ICTRP (NCT02178540). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178540	A1 (Indikation)
237	NCT02300025	Genentech, Inc (2014): GP29342 - A Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Cobimetinib in Volunteers With and Without Liver Damage - WHO ICTRP (NCT02300025). Stand des Eintrags: 01.10.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02300025	A1 (Indikation)
238	ChiCTR-OPC-17013601	Navy General Hospital of Pla (2017): Evaluate the effect of vemurafenib on BRAF V600E mutant papillary craniopharyngioma - WHO ICTRP (ChiCTR-OPC-17013601). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPC-17013601	A1 (Indikation)
239	NCT02537600	Center Eugene Marquis (2015): 2013-TL-MEL-Th 2014-001671-30 - Evaluation of Cobimetinib + Vemurafenib Combination Treatment in Patients With Brain Metastasis BRAFV600 Mutated Cutaneous Melanoma - WHO ICTRP (NCT02537600). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02537600	A1 (Indikation)
240	2013-001176-38	Array BioPharma Inc (2013): CMEK162B2301 - A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (EUCTR2013-001176-38-NL). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001176-38-NL	A2 (Intervention)
241	NCT02162693	Cellular Biomedicine Group Ltd (2014): CBMG-KOA-?b - A Phase?b, Randomized, Double-blinded, Clinical Trial of Autologous Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Progenitor Cells Therapy for Knee Osteoarthritis - WHO ICTRP (NCT02162693). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02162693	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
242	NCT02164916	Southwest Oncology Group (2014): NCI-2014-00814 S1406 U10CA180888 - Randomized Phase II Study of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF Mutant Metastatic Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT02164916). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02164916	A1 (Indikation)
243	NCT00949702	Hoffmann-La Roche (2009): NP22657 - An Open-label Multicenter Study on the Efficacy of Continuous Oral Dosing of Vemurafenib on Tumour Response in Previously Treated Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT00949702). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00949702	A2 (Intervention)
244	NCT01249118	Genentech, Inc (2010): MEK4952g - A Phase 1, Single Dose, Randomized, Cross-over Absolute Bioavailability Study in Healthy Subjects Comparing Oral to Intravenous Administration of GDC-0973 - WHO ICTRP (NCT01249118). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01249118	A1 (Indikation)
245	ACTRN12616000778482	Wa Centre for Health, Ageing (2016): None - Randomised trial aiming to improve the quality of life of people with dementia (Alzheimer's disease) plus their carers through a novel Cognitive Bias Modification intervention. - WHO ICTRP (ACTRN12616000778482). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000778482	A1 (Indikation)
246	2014-003046-27	Dipartimento di Medicina (2014): HCL-PG03 - A Phase II Open-Label Single-Center Study of the Clinical Activity and Safety of the Braf-V600 Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf) in Combination with the B-Cell Targeting Antibody Rituximab (Mabthera) in Previously Treated Patients with Hairy Cell Leukemia (Hcl) Carrying the Braf-V600e Mutation - Who Ictrp (EUCTR2014-003046-27-IT). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003046-27-IT	A1 (Indikation)
247	NCT01249131	Genentech, Inc (2010): MEK4953g - A Phase I, Single-Dose, Randomized, Cross-Over, Relative Bioavailability, and Food Effect Study of GDC-0973 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01249131). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01249131	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
248	NCT01495988	Melanoma Research Foundation Breakthrough Consortium (2011): GEN-01 ML27894 - Randomized Phase II Trial of Vemurafenib (PLX4032/RG7204)/Cobimetinib (GDC-0973) With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01495988). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01495988	A6 (Publikationstyp)
249	NCT02670291	University Hospital Tuebingen (2016): PL 525/4-1 - Treatment of Auditory Hallucinations in Schizophrenia With Bilateral Theta Burst Stimulation - WHO ICTRP (NCT02670291). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670291	A1 (Indikation)
250	NCT02863926	Michael Murphy (2016): 1511774456 - Safety and Efficacy of Concentrated Autologous Concentrated Bone Marrow Aspirate (cBMA) in Preventing Wound Complications in Below Knee Amputation (BKA) (The MarrowCHAMP Study) - WHO ICTRP (NCT02863926). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02863926	A1 (Indikation)
251	NCT03018093	Cellular Biomedicine Group Ltd (2017): CBMG2016003 - A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of CBM.CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells (C-CAR011) Treatment in Adult Subjects With Relapsed/Refractory CD19+ B Cells Acute Lymphoblastic Leukemia(CALL-1) - WHO ICTRP (NCT03018093). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03018093	A1 (Indikation)
252	NCT03064230	Campus Bio-Medico University (2017): 25/15 OSS ComEt CBM - Promotion and Protection of the Well Being of Women Athletes Through the Female Athlete Triad Screening - WHO ICTRP (NCT03064230). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03064230	A1 (Indikation)
253	NCT01277718	Genentech, Inc (2011): MEK4954g - A Phase 1, Open-Label, 3-Period, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of a Proton-Pump Inhibitor (Rabeprazole) on the Relative Bioavailability of GDC-0973 in Healthy Subjects - WHO ICTRP (NCT01277718). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01277718	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
254	NCT01586195	Genentech, Inc (2012): ML27763 - An Open-Label, Multicenter, Phase II Study Of Continuous Oral Zelboraf (Vemurafenib) in Patients With Locally-Advanced, Unresectable, Stage IIIc Or Metastatic Melanoma and Activating Exon 15 BRAF Mutations Other Than V600E - WHO ICTRP (NCT01586195). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01586195	A1 (Indikation)
255	NCT02145143	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2014): 14-031 - Enhancing Radioiodine (RAI) Incorporation Into BRAF Mutant, RAI-Refractory Thyroid Cancers With the BRAF Inhibitor Vemurafenib: A Pilot Study - WHO ICTRP (NCT02145143). Stand des Eintrags: 05.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02145143	A1 (Indikation)
256	2015-005097-37	University Hospital Essen (2018): 2015-005097-37-DE ImmunoCobiVem_2015 - A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - ImmunoCobiVem - WHO ICTRP (EUCTR2015-005097-37-GR). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005097-37-GR	A3 (Komparator)
257	NCT01601275	Singapore General Hospital (2012): 2005/060/CTBdatabase - Prospective Database of All Patients With Microbiologically Proven Mycobacteria Tuberculosis Infection Treated at Singapore General Hospital - WHO ICTRP (NCT01601275). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01601275	A1 (Indikation)
258	NCT01781026	Yale University (2013): 1208010666 - A Phase 2 Study of Neoadjuvant Vemurafenib in Melanoma Patients With Untreated Brain Metastases, Whose Tumors Harbor B-raf Mutations - WHO ICTRP (NCT01781026). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01781026	A2 (Intervention)
259	NCT03299738	Cellular Biomedicine Group Ltd (2017): CBMG-C2017006 - A Phase 1 Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) - WHO ICTRP (NCT03299738). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03299738	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
260	NCT03395899	Queen Mary University of London (2017): 011604QM 2016-004424-38 - A Phase II Study Investigating Preoperative Combination Strategies for Immunotherapy in Patients With Untreated, Operable ER+, HER2-negative Primary Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03395899). Stand des Eintrags: 01.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03395899	A1 (Indikation)
261	NCT01630447	Uconn Health (2012): UCHC03-008CBM - Identification of Mutations That Lead to Cherubism in Families and Isolated Cases and Studies of Cellular and Molecular Mechanisms - WHO ICTRP (NCT01630447). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01630447	A1 (Indikation)
262	NCT01689519	Hoffmann-La Roche (2012): 2012-003008-11 GO28141 - A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus GDC-0973 in Previously Untreated BRAF ^{V600} -Mutation Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01689519). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689519	E1 (Intervention)
263	2015-005097-37	University Hospital Essen (2018): 2015-005097-37-DE ImmunoCobiVem_2015 - A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti-PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. - ImmunoCobiVem - WHO ICTRP (EUCTR2015-005097-37-FR). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005097-37-FR	A3 (Komparator)
264	2017-000768-13	Technische Universität Dresden (2017): TUD-CoBRIM-067 - An open-label phase II multicenter study of vemurafenib (Zelboraf®) plus cobimetinib (Cotellic®) after radiosurgery in patients with active BRAF-V600-mutant melanoma brain metastases - RadioCoBRIM - WHO ICTRP (EUCTR2017-000768-13-DE). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000768-13-DE	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
265	IRCT2016051327865N1	Vice Chancellor for Research, Technology, Iran University of Medical Sciences (2016): Evaluation of the safety and feasibility of delivering human umbilical cord mononuclear cells (cbMNCs) via catheter to the proximal end of the lesion artery in patients with sub-acute stroke in the territory of the middle cerebral artery - WHO ICTRP (IRCT2016051327865N1). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT2016051327865N1	A1 (Indikation)
266	NCT01787500	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2012-0748 NCI-2013-00541 - A Phase I Trial of Vemurafenib in Combination With Cetuximab and Irinotecan in Patients With BRAF V600 Mutant Advanced Solid Malignancies - WHO ICTRP (NCT01787500). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01787500	A2 (Intervention)
267	NCT01892514	Istituto Ortopedico Rizzoli (2013): AVN-13 - Combined Treatment of Early and Advanced Osteonecrosis of the Femoral Head With Core Decompression and Grafting With Demineralized Bone Matrix (DBM) or Homologous Lyophilized Bone Chips (LBC) Together With Platelet-rich-fibrin (PRF) and Concentrated Bone Marrow (CBM) - WHO ICTRP (NCT01892514). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01892514	A1 (Indikation)
268	NCT01531361	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-1183 NCI-2012-00217 - A Phase I Trial of Sorafenib (CRAF, BRAF, KIT, RET, VEGFR, PDGFR Inhibitor) or Crizotinib (MET, ALK, ROS1 Inhibitor) in Combination With Vemurafenib (BRAF Inhibitor) in Patients With Advanced Malignancies - WHO ICTRP (NCT01531361). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01531361	A2 (Intervention)
269	NCT01597908	Novartis Pharmaceuticals (2012): 116513 - A Phase III, Randomised, Open-label Study Comparing the Combination of the BRAF Inhibitor, Dabrafenib and the MEK Inhibitor, Trametinib to the BRAF Inhibitor Vemurafenib in Subjects With Unresectable (Stage IIIc) or Metastatic (Stage IV) BRAF V600E/K Mutation Positive Cutaneous Melanoma - WHO ICTRP (NCT01597908). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597908	A2 (Intervention)

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

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
270	NCT01711632	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2012): 12-200 - A Phase II Study of the BRAF Inhibitor, Vemurafenib, in Patients With Relapsed or Refractory Hairy Cell Leukemia - WHO ICTRP (NCT01711632). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711632	A1 (Indikation)
271	NCT02583516	Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (2015): 2014-005277-36 GEM-01-15 - A Randomized Phase II Study of Vemurafenib Plus Cobimetinib Continuous Versus Intermittent, in Previously Untreated BRAFV600- Mutation Positive Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02583516). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02583516	A3 (Komparator)
272	NCT01754376	Massachusetts General Hospital (2012): 12-343 - COMBAT 1: A Phase II Trial of Combined BRAF-Targeted Therapy and Immunotherapy for Melanoma - WHO ICTRP (NCT01754376). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01754376	A2 (Intervention)
273	NCT01928394	Bristol-Myers Squibb (2013): 2013-002844-10 CA209-032 - A Phase 1/2, Open-label Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01928394). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01928394	A2 (Intervention)
274	ACTRN12616000886482	Wa Centre for Health, Ageing (2016): None - Randomised trial aiming to prevent development of depression and improve quality of life in individuals with dementia (Alzheimer's disease) through a novel Cognitive Bias Modification intervention. - WHO ICTRP (ACTRN12616000886482). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000886482	A1 (Indikation)
275	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): MO29112 - A Multi-Centre Randomised Clinical Trial of Biomarker-Driven Maintenance Treatment for First-Line Metastatic Colorectal Cancer (Modul) - Modul - Who Ictrp (EUCTR2014-001017-61-IT). Stand des Eintrags: 01.03.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001017-61-IT	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
276	NCT01616199	Cascadian Therapeutics Inc (2012): PX-866-007 - Phase 1/2 Study of PI-3K Inhibition With PX-866 Combined With Vemurafenib (BRAF Inhibitor) in Patients With BRAF-mutant Cancer Including Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT01616199). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01616199	A2 (Intervention)
277	NCT01636622	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2012-0394 NCI-2012-01221 - Phase I Study of the Combination of Vemurafenib With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Advanced Malignancy - WHO ICTRP (NCT01636622). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01636622	A2 (Intervention)
278	NCT01751997	Byung-Sik Cho (2012): CBMTC-AML-1 - The Comparison of Transplantation From Family-mismatched/Haploidentical Donors With Matched Unrelated Donors in Adult Patients With Acute Myeloid Leukemia - WHO ICTRP (NCT01751997). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01751997	A1 (Indikation)
279	NCT01909453	Array BioPharma (2013): CMEK162B2301 - A 2-part Phase III Randomized, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT01909453). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01909453	A2 (Intervention)
280	JPRN-JapicCTI-173607	Chugai Pharmaceutical Co, Ltd (2017): Phase I Study of Cobimetinib as a Single Agent or in Combination with other Anticancer Agents in Patients with Advanced Solid Tumors - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-173607). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173607	A2 (Intervention)
281	NCT02230306	Melissa Burgess, Md (2014): 13-123 ML29155 - Phase II Study of Cobimetinib in Combination With Vemurafenib in Active Melanoma Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT02230306). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02230306	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
282	NCT02248922	Novartis Pharmaceuticals (2014): CTBM100CDE02 - An 8 Week Open-label Interventional Multicenter Study to Evaluate the Lung Clearance Index as Endpoint for Clinical Trials in Cystic Fibrosis Patients = 6 Years of Age, Chronically Infected With Pseudomonas Aeruginosa - WHO ICTRP (NCT02248922). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02248922	A1 (Indikation)
283	PACTR201212000457326	Micronutrient Initiative (2012): Community Based Maternal and Neonatal Health and Nutrition:Kenya - WHO ICTRP (PACTR201212000457326). Stand des Eintrags: 02.05.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PACTR201212000457326	A1 (Indikation)
284	NCT02052193	University Hospital Tuebingen (2014): ZDO 2012_PHOTOTOX - Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study - WHO ICTRP (NCT02052193). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02052193	A2 (Intervention)
285	NCT02456701	Celldex Therapeutics (2015): KTN3379-CL-003 - Enhancing Radioiodine (RAI) Incorporation Into BRAF Mutant, RAI Refractory Thyroid Cancers With the Combination of BRAF Inhibitor Vemurafenib and Anti-ErbB3 Antibody KTN3379: A Pilot Study With a Phase 1 Run-in - WHO ICTRP (NCT02456701). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02456701	A1 (Indikation)
286	NCT02976857	Cellular Biomedicine Group Ltd (2016): CBMG2016002 - A Phase 1 Single Center, Non-randomized Study Evaluating Safety and Efficacy of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell (C-CAR011) Treatment in Subjects With Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - WHO ICTRP (NCT02976857). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02976857	A1 (Indikation)
287	NCT02999373	Guangdong Women, Children Hospital (2016): Guangdong M And C - Prevention of Preterm Infection by Autologous Umbilical Cord Blood Mononuclear Cells(CBMNC) Therapy - WHO ICTRP (NCT02999373). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02999373	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
288	NCT01910181	Hoffmann-La Roche (2013): YO28390 - A Phase I Open-Label, Multicenter, Multiple-Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Vemurafenib in Chinese Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Unresectable or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01910181). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01910181	A2 (Intervention)
289	NCT02060188	Bristol-Myers Squibb (2013): 2013-003939-30 CA209-142 - A Phase 2 Clinical Trial of Nivolumab, or Nivolumab Combinations in Recurrent and Metastatic Microsatellite High (MSI-H) and Non-MSI-H Colon Cancer - WHO ICTRP (NCT02060188). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02060188	A1 (Indikation)
290	NCT02303951	University Hospital Tuebingen (2014): EADO_VC_NEO_1 - Neoadjuvant Treatment With the Combination of Vemurafenib and Cobimetinib in Limited Metastasis of Malignant Melanoma (AJCC Stage IIIC/IV) and Integrated Biomarker Study: a Single Armed Phase II Trial - WHO ICTRP (NCT02303951). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02303951	A3 (Komparator)
291	NCT02314481	University College, London (2014): 14/0274 - Deciphering Antitumour Response and Resistance With INtratour Heterogeneity - DARWIN II - WHO ICTRP (NCT02314481). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02314481	A1 (Indikation)
292	NCT03148470	Jean-Marie Annoni (2017): SNF325130_156937_4 - Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex on Language Switching and Cognitive Flexibility - WHO ICTRP (NCT03148470). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03148470	A1 (Indikation)
293	NCT03224208	Fondazione Melanoma Onlus (2017): VECODUE - VECODUE A Phase II Trial of Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients Treated With Prior First-line Systemic Immunotherapy for Inoperable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT03224208). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224208	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
294	NCT01492673	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2011): 11-183 - A Phase II Trial of Cyclophosphamide, Topotecan, and Bevacizumab (CTB) in Patients With Relapsed/Refractory Ewing's Sarcoma and Neuroblastoma - WHO ICTRP (NCT01492673). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01492673	A1 (Indikation)
295	NCT02513290	Universidade do Sul de Santa Catarina (2015): CTBixLo - Quality of Life in Patients With Allergic Rhinitis: a Clinical Trial Comparing the Use of Bilastine Versus Loratadine - WHO ICTRP (NCT02513290). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02513290	A1 (Indikation)
296	NCT02649972	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2016): 15-216 - Phase II Trial of Single-agent Cobimetinib for Adults With Histiocytic Disorders - WHO ICTRP (NCT02649972). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02649972	A2 (Intervention)
297	ISRCTN25274476	Swiss National Science Foundation (2018): 320030 - cTBS reduces disability by ameliorating neglect – a randomized, sham controlled and double-blind study - WHO ICTRP (ISRCTN25274476). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN25274476	A1 (Indikation)
298	NCT02998580	Centre for Addiction, Mental Health (2016): 076-2016 - Conventional Bilateral rTMS vs. Bilateral Theta Burst Stimulation for Late-Life Depression - WHO ICTRP (NCT02998580). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02998580	A1 (Indikation)
299	NCT03108209	Michele Sayag (2017): RC2015/PhMZb/Fr/TCO04915 - Evaluation of the Interest and Tolerance of a Photoprotection Strategy in Prevention of Phototoxicities in Patients Undergoing Vemurafenib Treatment Associated or Not With Cobimetinib - WHO ICTRP (NCT03108209). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108209	A3 (Komparator)
300	NCT01238250	Simons Vip Connect (2010): 2011-0320 Simons VIP Connect - Online Study of Individuals With Genetic Changes and Features of Autism: Simons Variation in Individuals Project (Simons VIP Phase 2) - WHO ICTRP (NCT01238250). Stand des Eintrags: 08.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01238250	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
301	2011-006088-23	Novartis Pharma Services Ag (2012): Combination of MEK and BRAF Inhibitors MEK116513 - A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma - WHO ICTRP (EUCTR2011-006088-23-SE). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-006088-23-SE	A2 (Intervention)
302	JPRN-JapicCTI-121940	Chugai Pharmaceutical Co, Ltd (2012): An Open label, Multi-Center, Phase I/II study of vemurafenib in patients with unresectable or Metastatic Melanoma with BRAFV600 Mutation. - WHO ICTRP (JPRN-JapicCTI-121940). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121940	A2 (Intervention)
303	NCT03139513	Hoffmann-La Roche (2017): ML29964 - Survival in Adult Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Advanced Melanoma: A Non-Interventional Ambispective Study of a Cohort of Patients Treated With Cobimetinib During the French Early Access Program (TAU) - WHO ICTRP (NCT03139513). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03139513	A5 (Studientyp)
304	NCT03273153	Hoffmann-La Roche (2017): 2016-004387-18 CO39722 - A Phase III, Open-Label, Multicenter, Two Arm, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated Advanced BRAF V600 Wild-Type Melanoma - WHO ICTRP (NCT03273153). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273153	A2 (Intervention)
305	ACTRN12614000420640	Wa Centre for Health & Ageing (2014): Nil - RAndomised controlled trial to imProve depression and the quality of life of people with Dementia using cognitive bias modification (RAPID) - WHO ICTRP (ACTRN12614000420640). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000420640	A1 (Indikation)
306	NCT03543969	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2018): MCC-19441 - Pilot Study of Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT03543969). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543969	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
307	NCT03340558	Niharika Mettu (2017): Pro00085578 - A Pilot Study Investigating the Effect of Atezolizumab Monotherapy and Atezolizumab Plus Cobimetinib on the Tumoral Immunoprofile in Liver Metastases From Colorectal Cancer - WHO ICTRP (NCT03340558). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340558	A1 (Indikation)
308	NCT01049919	Zimmer Biomet (2010): BB-IDE 13996 BBIO.CR.CT002 - MarrowStim PAD Kit for the Treatment of Critical Limb Ischemia (CLI) in Subjects With Severe Peripheral Arterial Disease (PAD) - WHO ICTRP (NCT01049919). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01049919	A1 (Indikation)
309	NCT03154775	Cellular Biomedicine Group Ltd (2017): CBMG-C2017003 - Study of Safety and Efficacy of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cell(C-CAR011) Treatment in Subjects With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT03154775). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03154775	A1 (Indikation)
310	NCT03239015	Baodong Qin (2017): HETIAN64 - Efficacy and Safety of Targeted Precision Therapy in Refractory Tumor With Druggable Molecular Event - WHO ICTRP (NCT03239015). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03239015	A1 (Indikation)
311	NCT03363867	Peter MacCallum Cancer Centre, Australia (2017): BEACON - BEACON - A Phase II Study of Bevacizumab, Atezolizumab and Cobimetinib in Targeting the C1 Subtype of High Grade Serous Ovarian Cancer - WHO ICTRP (NCT03363867). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03363867	A1 (Indikation)
312	NCT03101254	Dana-Farber Cancer Institute (2017): 17-030 - A Phase I/II Study of LY3022855 With BRAF/MEK Inhibition in Patients With Melanoma - WHO ICTRP (NCT03101254). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101254	A2 (Intervention)
313	NCT01898585	Hoffmann-La Roche (2013): ML28711 - An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study To Assess The Safety Of Vemurafenib In Patients With Braf V600 Mutation Positive Metastatic Melanoma In South Africa. - WHO ICTRP (NCT01898585). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01898585	A2 (Intervention)

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

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
314	NCT01990248	Hoffmann-La Roche (2013): GP28492 - ZeSS: A Prospective Observational Safety Study of Patients With BRAF-V600 Mutation-positive Unresectable or Metastatic Melanoma Treated With Vemurafenib (Zelboraf®) - WHO ICTRP (NCT01990248). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990248	A2 (Intervention)
315	NCT01657591	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2012): MCC-17013 - Phase I Study of Escalating Doses of XL888 With Vemurafenib for Patients With Unresectable BRAF Mutated Stage III/IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT01657591). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657591	A2 (Intervention)
316	NCT03108131	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0869 - A Phase II, Open-label, Single-arm, Multi-cohort, Proof-of-principle Study to Investigate the Efficacy of Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors - WHO ICTRP (NCT03108131). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108131	A2 (Intervention)
317	2013-000773-71	Department of Oncology, Aarhus University Hospital (2013): vem+IL-2v1.0 - A multicenter phase II study evaluating the efficacy and tolerability of vemurafenib in combination with Pegylated Interferon and Interleukin-2 in patients with BRAF-mutated metastatic melanoma - vem+IL-2 - WHO ICTRP (EUCTR2013-000773-71-DK). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000773-71-DK	A2 (Intervention)
318	NCT02354690	Inge Marie Svane (2015): MM1414 - T-cell Therapy in Combination With Vemurafenib for Patients With BRAF Mutated Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT02354690). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02354690	A2 (Intervention)
319	CTRI/2011/04/01664	Novartis Healthcare Private Limited (2011): CTBM100C2303E1 NCT00982930 - A Phase III Open-label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Tobramycin Inhalation Powder After Manufacturing Process Modifications (TIPnew) in Cystic Fibrosis (CF) Subjects Who Completed Participation in Study CTBM100C2303 - CTBM100C2303E1 - WHO ICTRP (CTRI/2011/04/01664). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/04/01664	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
320	NCT02712983	Novartis Pharmaceuticals (2016): CTBM100G2202 - A Randomized, Blinded, Parallel Group, Multi-center Dose-finding Study, to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Different Doses of Tobramycin Inhalation Powder in Patients With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and Pulmonary P. Aeruginosa Infection - WHO ICTRP (NCT02712983). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02712983	A1 (Indikation)
321	NCT03206112	National Institute of Neurological Disorders, Stroke (2017): 17-N-0123 170123 - Loss of Depotentiation in Focal Dystonia - WHO ICTRP (NCT03206112). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03206112	A1 (Indikation)
322	DRKS00004509	Hoffmann-La Roche (2012): 2012-003008-11 GO28141 NCT01689519 - A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Vemurafenib Versus Vemurafenib Plus Gdc-0973 (Cobimetinib) in Previously Untreated Brafv600-Mutation Positive Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma - Who Ictrp (DRKS00004509). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004509	E1 (Indikation)
323	ISRCTN73367465	Vu University (2017): KLEIN17MID - In socially anxious adolescents with mild intellectual disabilities, does cognitive bias modification for interpretation (CBM-I) reduce interpretation biases and social anxiety? - WHO ICTRP (ISRCTN73367465). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN73367465	A1 (Indikation)
324	NCT03284502	Hanmi Pharmaceutical Company Limited (2017): HM-RAFI-103 - A Phase Ib, Open-label, Multicenter, Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Cobimetinib and HM95573 in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03284502). Stand des Eintrags: 01.12.2017. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284502	A2 (Intervention)
325	NCT02036086	Sunnybrook Health Sciences Centre (2013): ML28606 - A Pilot Study of the Neo-adjuvant Use of Vemurafenib Plus Cobimetinib (GDC-0973) in Patients With BRAF Mutant Melanoma With Palpable Lymph Node Metastases. - WHO ICTRP (NCT02036086). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036086	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
326	NCT03566485	Vanderbilt-Ingram Cancer Center (2018): NCI-2018-01159 VICC BRE 17107 - BRE 17107: A Phase Ib/II Trial of Atezolizumab (an Anti-PD-L1 Monoclonal Antibody) With Cobimetinib (a MEK1/2 Inhibitor) or Idasanutlin (an MDM2 Antagonist) in Metastatic ER+ Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03566485). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03566485	A1 (Indikation)
327	CTRI/2010/091/001399	Novartis HealthCare Pvt Ltd (2010): CTBM100C2303 NCT00918957 - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase III Study in Cystic Fibrosis (CF) Subjects to Assess Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Tobramycin Inhalation Powder From a Modified Manufacturing Process (TIPnew). - NIL - WHO ICTRP (CTRI/2010/091/001399). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2010/091/001399	A1 (Indikation)
328	DRKS00005933	University Hospital Tuebingen (2014): NCT02052193 ZDO 2012_PHOTOTOX - Evaluation of Photosensitivity in Dabrafenib or Vemurafenib Treated Metastatic Melanoma Patients - a Phase IIa/IIb Study - WHO ICTRP (DRKS00005933). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005933	A2 (Intervention)
329	DRKS00009459	Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Duisburg-Essen (2015): 15-6408-BO - Cognitive Bias Modification-memory: a computer-based emotional memory training in patients diagnosed with major depressive disorder - CBMM - WHO ICTRP (DRKS00009459). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00009459	A1 (Indikation)
330	CTRI/2011/09/002020	Novartis Healthcare Pvt Ltd (2011): CTBM100C2303E2 NCT01069705 - A Phase III Open-label Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Tobramycin Inhalation Powder After Manufacturing Process Modifications (TIPnew) in Cystic Fibrosis (CF) Patients Who Completed Participation in Study CTBM100C2303E1. - WHO ICTRP (CTRI/2011/09/002020). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2011/09/002020	A1 (Indikation)
331	DRKS00004896	Lvr-Klinikum Essen (2013): 12-5248-BO - Cognitive Bias Modification through positivity training for MDD patients - WHO ICTRP (DRKS00004896). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004896	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
332	DRKS00014313	Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (2018): 739/2015BO2 NCT02670291 PL 525/4-1 - Treatment of Auditory Hallucinations in Schizophrenia With Bilateral Theta Burst Stimulation - cTBS-AH - WHO ICTRP (DRKS00014313). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014313	A1 (Indikation)
333	PER-052-13	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): GO28053 - An Open Label, Phase I Study to - Who Ictrp (PER-052-13). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-052-13	A2 (Intervention)
334	NCT01512251	University of California, San Francisco (2011): 11952 CBKM120ZUS21T - A Phase 1/2 Trial of BKM120 Combined With Vemurafenib (PLX4032) in BRAFV600E/K Mutant Advanced Melanoma (Novartis Study Number CBKM120ZUS21T) - WHO ICTRP (NCT01512251). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01512251	A2 (Intervention)
335	NCT01943422	John Kirkwood (2013): 12-107 - Dose-seeking and Efficacy Study of the Combination of the BRAF Inhibitor Vemurafenib and High-dose Interferon Alfa-2b for Therapy of Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT01943422). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01943422	A2 (Intervention)
336	DRKS00011901	Ludwig-Maximilians-Universität Department Psychologie Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie (2017): SM042013 - Cognitive Bias Modification in tobacco dependence using an online-based Approach-Avoidance Task - CBM-AAT - WHO ICTRP (DRKS00011901). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011901	A1 (Indikation)
337	DRKS00010690	Hoffmann-La Roche (2016): 2014-004685-25 GO29665 NCT02639546 - A Phase I/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of The Safety And Pharmacokinetics of Cobimetinib In Pediatric And Young Adult Patients With Previously Treated Solid Tumors - iMATRIX Cobi - WHO ICTRP (DRKS00010690). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010690	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
338	DRKS00005232	Novartis Pharmaceuticals (2013): CMEK162B2301 NCT01909453 - A Phase III Randomized, 3-arm, Open Label, Multicenter Study of LGX818 Plus MEK162 and LGX818 Monotherapy Compared With Vemurafenib in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - COLUMBUS - WHO ICTRP (DRKS00005232). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005232	A2 (Intervention)
339	ACTRN12617001591347	Professor Franz Babl (2017): Nil known - The Australasian Paediatric Head Injury Rules Study: Assessing the gap prior to implementation (APHIRST Gap). A mixed methods study examining the use, and the related factors influencing the use, of CT scanning of the brain (CTB) in the management of children admitted to Emergency Departments with mild head injury and using this information to inform a knowledge translation strategy. - WHO ICTRP (ACTRN12617001591347). Stand des Eintrags: 02.01.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001591347	A1 (Indikation)
340	NCT03249220	Carag Ag (2017): 2015.5703 - Clinical Pilot Study to Evaluate a New Multi-parameter Neuromonitoring Device That Allows the Measurement of Regional Cerebral Blood Flow (rCBF), Intracranial Pressure (ICP), Brain Temperature Monitoring and Ventricular Cerebrospinal Fluid (CSF) Drainage in Brain-injured Patients - WHO ICTRP (NCT03249220). Stand des Eintrags: 05.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03249220	A1 (Indikation)
341	NCT03281369	Hoffmann-La Roche (2017): 2016-004529-17 YO39609 - A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized, Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (Morpheus-Gastric Cancer) - WHO ICTRP (NCT03281369). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03281369	A1 (Indikation)
342	NCT01656642	Genentech, Inc (2012): 2012-002738-35 GP28384 - A Phase Ib, Open-Label Study of The Safety and Pharmacology of Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) Administered in Combination With Vemurafenib or Vemurafenib Plus Cobimetinib in Patients With BRAFV600-Mutation Positive Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01656642). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01656642	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
343	NCT02721459	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2016): MCC-18597 - Phase I Study of Escalating Doses of XL888 With Vemurafenib Plus Cobimetinib for Patients With Unresectable BRAF Mutated Stage III/IV Melanoma - WHO ICTRP (NCT02721459). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721459	A2 (Intervention)
344	NCT02768207	Hoffmann-La Roche (2016): 2015-001731-20 ML29741 - A Single Arm, Open Label, Phase II, Multicenter Study to Assess The Detection of The BRAF V600 Mutation on cfDNA From Plasma in Patients With Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT02768207). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02768207	A3 (Komparator)
345	NCT03424005	Hoffmann-La Roche (2018): 2017-002038-21 CO40115 - A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (Morpheus-TNBC) - WHO ICTRP (NCT03424005). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03424005	A1 (Indikation)
346	NCT03498521	Hoffmann-La Roche (2018): 2017-003040-20 MX39795 - A Phase II, Randomized, Active-Controlled, Multi-Center Study Comparing the Efficacy and Safety of Targeted Therapy or Cancer Immunotherapy Guided by Genomic Profiling Versus Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Cancer of Unknown Primary Site Who Have Received Three Cycles of Platinum Doublet Chemotherapy - WHO ICTRP (NCT03498521). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03498521	A1 (Indikation)
347	NCT02670044	Hoffmann-La Roche (2016): 2015-003386-28 GH29914 - A Phase IB/II Multi-Arm Study With Venetoclax in Combination With Cobimetinib and Venetoclax in Combination With Idasanutlin in Patients Aged >= 60 Years With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia Who Are Not Eligible for Cytotoxic Therapy - WHO ICTRP (NCT02670044). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02670044	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
348	NCT02876224	Hoffmann-La Roche (2016): 2016-000584-16 CO39083 - A Phase Ib Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Cobimetinib in Combination With Bevacizumab and Immunotherapy When Administered in Patients With Gastrointestinal and Other Tumors - WHO ICTRP (NCT02876224). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02876224	A2 (Intervention)
349	NCT03502070	Novartis Pharmaceuticals (2018): CTBM100C2419 - A Multicenter, Human Factors Validation Study in Cystic Fibrosis Patients Aged 6 Years and Older to Evaluate the User Interface of TOBI® Podhaler™ (Tobramycin Inhalation Powder) Using Placebo Capsules - WHO ICTRP (NCT03502070). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502070	A1 (Indikation)
350	NCT03583723	Campus Bio-Medico University (2018): 60/12 PAR ComEt CBM - Adaptive Radiation Therapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (LARTIA Trial) - WHO ICTRP (NCT03583723). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03583723	A1 (Indikation)
351	NCT01585415	National Cancer Institute (2012): 12-C-0114 120114 - A Pilot Trial of the Combination of Vemurafenib With Adoptive Cell Therapy in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01585415). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585415	A2 (Intervention)
352	NCT03013491	CytomX Therapeutics (2016): CTMX-M-072-001 - An Open-Label, Dose-Finding and Proof of Concept Study of the PD-L1 Probody™ Therapeutic , CX-072, as Monotherapy and in Combination With Yervoy (Ipilimumab) or With Zelboraf (Vemurafenib) in Subjects With Advanced or Recurrent Solid Tumors or Lymphomas - WHO ICTRP (NCT03013491). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03013491	A2 (Intervention)
353	NCT02641860	Cellular Biomedicine Group Ltd (2015): CBMG-Allo-KOA-1.1 - A Phase I, Randomized, Single-centered, Double-blinded Clinical Trial of Allogenic Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Progenitor Cells Therapy for Knee Osteoarthritis - WHO ICTRP (NCT02641860). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02641860	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
354	ACTRN12614000486628	Peter MacCallum Cancer Centre (2014): Roche Study Number: ML28737 - A Phase I/II Trial of the combination of BRAF and EGFR inhibition in BRAF V600E mutant colorectal, advanced or metastatic lung adenocarcinoma and other cancers. - WHO ICTRP (ACTRN12614000486628). Stand des Eintrags: 01.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000486628	A2 (Intervention)
355	NCT03224767	Alliance for Clinical Trials in Oncology (2017): A071601 NCI-2017-00740 U10CA180821 - Phase II Trial of BRAF/MEK Inhibitors in Papillary Craniopharyngiomas - WHO ICTRP (NCT03224767). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03224767	A1 (Indikation)
356	NCT03238859	Medical University of South Carolina (2016): 00046438 R21DA041610 - 10 Days of Medial Prefrontal Cortex Theta Burst Stimulation (MPFC cTBS) as a Tool to Improve Clinical Outcomes and Decrease Frontal-striatal Reactivity to Cues Among Treatment-engaged Cocaine and Alcohol Users - WHO ICTRP (NCT03238859). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03238859	A1 (Indikation)
357	NCT02818023	Yana Najjar (2016): 15-131 - Dose-seeking and Efficacy Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib for Therapy of Advanced Melanoma - WHO ICTRP (NCT02818023). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818023	A2 (Intervention)
358	NCT03005639	Inova Health Care Services (2016): 16-2316 - Neoadjuvant Vemurafenib and Cobimetinib in BRAF V600 Mutant Stage IIIB-C Melanoma - WHO ICTRP (NCT03005639). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03005639	A3 (Komparator)
359	NCT03312530	Hoffmann-La Roche (2017): 2017-000830-68 BO39813 - A Phase Ib/II Study of Cobimetinib Administered as Single Agent and in Combination With Venetoclax, With or Without Atezolizumab, in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma - WHO ICTRP (NCT03312530). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03312530	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
360	NCT03576768	Medical University of South Carolina (2018): 00074769 - QuitFast: Evaluating Transcranial Magnetic Stimulation as a Tool to Reduce Smoking Directly Following a Quit Attempt - WHO ICTRP (NCT03576768). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576768	A1 (Indikation)
361	NCT03576781	Medical University of South Carolina (2018): 61328 - Developing Brain Stimulation as a Treatment for Pain in Opiate Dependent Individuals: Parametric Assessment of 2 Evidence-based Strategies - WHO ICTRP (NCT03576781). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03576781	A1 (Indikation)
362	NCT03603561	Universiteit Antwerpen (2018): 1808 - Continuous Theta Burst Transcranial Magnetic Stimulation as an add-on Treatment for Bipolar Depression: a Multicenter Randomized Sham-controlled Trial - WHO ICTRP (NCT03603561). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03603561	A1 (Indikation)
363	NCT03155620	National Cancer Institute (2017): APEC1621SC NCI-2017-01251 U10CA180886 - NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice) Screening Protocol - WHO ICTRP (NCT03155620). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03155620	A1 (Indikation)
364	NCT03181100	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0916 NCI-2017-01519 - Atezolizumab Combinations With Chemotherapy for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinomas - WHO ICTRP (NCT03181100). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03181100	A1 (Indikation)
365	NCT01767623	Hoffmann-La Roche (2013): 2012-003820-18 GO28053 - An Open Label, Phase I Study to Evaluate the Impact of Severe Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Vemurafenib in BRAF V600 Mutation Positive Cancer Patients - WHO ICTRP (NCT01767623). Stand des Eintrags: 02.02.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01767623	A2 (Intervention)
366	NTR7080	Donders Institute for Brain, Cognition, Behaviour, Centre for Cognition, Radboud University Nijmegen (2018): NL57736.091.16 - Effects of rTMS on emotional memory schemas acquired after - WHO ICTRP (NTR7080). Stand des Eintrags: 03.04.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7080	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
367	NCT03220035	National Cancer Institute (2017): APEC1621G NCI-2017-01244 U10CA180886 - NCI-COG Pediatric MATCH (Molecular Analysis for Therapy Choice)- Phase 2 Subprotocol of Vemurafenib in Patients With Tumors Harboring Braf V600 Mutations - WHO ICTRP (NCT03220035). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220035	A1 (Indikation)
368	NCT03264066	Hoffmann-La Roche (2017): 2017-000794-37 WO39760 - A Phase II, Open-Label, Multicenter, Multicohort Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab in Patients With Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT03264066). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03264066	A2 (Intervention)
369	NCT03579953	Medical University of South Carolina (2018): 74722 - Theta-Burst Stimulation As A Tool To Change Smoking Behavior - WHO ICTRP (NCT03579953). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03579953	A1 (Indikation)
370	NCT01271803	Hoffmann-La Roche (2011): NO25395 - A Phase IB, Open-Label, Dose-Escalation Study Evaluating the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Vemurafenib in Combination With GDC-0973 (Cobimetinib) When Administered in BRAFV600E Mutation-Positive Patients Previously Treated (But Without Prior Exposure to BRAF or MEK Inhibitor Therapy) or Previously Untreated for Locally Advanced/Unresectable or Metastatic Melanoma or Those Who Have Progressed After Treatment With Vemurafenib - WHO ICTRP (NCT01271803). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01271803	A3 (Komparator)
371	NCT01596140	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2012-0153 NCI-2012-00789 - A Phase I Dose-Escalation Study of the BRAF Inhibitor Vemurafenib (Zelboraf®) in Combination With an mTOR Inhibitor, Everolimus (Afinitor®) or Temsirolimus (Torisel®), in Subjects With Advanced Cancer - WHO ICTRP (NCT01596140). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01596140	A2 (Intervention)
372	NCT03086551	University of Michigan (2017): 1R03NS096484-01 - Modulating Interaction of Motor Learning Networks in Rehabilitation of Stroke - WHO ICTRP (NCT03086551). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03086551	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
373	NCT03350087	Chang Gung Memorial Hospital (2017): 104-8816A3 - Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Virtual Cycling Training on Upper Limb Function in Patients With Stroke - WHO ICTRP (NCT03350087). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03350087	A1 (Indikation)
374	NCT03483688	Peking Union Medical College Hospital (2018): CBMG-C2017007 - A Phase ?b Study Evaluating Safety and Efficacy of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell (C-CAR011) Treatment in Subjects With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma - WHO ICTRP (NCT03483688). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483688	A1 (Indikation)
375	NCT03517306	Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University (2018): SAHoWMU-CR2018-05-223 - PET/CTbased Radiomics for Lung Cancer (PERL): a Retrospective Multi-center Study - WHO ICTRP (NCT03517306). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03517306	A1 (Indikation)
376	ACTRN12618000670279	Murdoch University (2018): Nil known - An Online Compassion Based Mindfulness Course Impact on University Students Mental Health: A Randomized Controlled Trial. - WHO ICTRP (ACTRN12618000670279). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618000670279	A1 (Indikation)
377	NCT02788279	Hoffmann-La Roche (2016): 2016-000202-11 GO30182 - A Phase III, Open-Label, Multicenter, Three-Arm, Randomized Study to Investigate the Efficacy and Safety of Cobimetinib Plus Atezolizumab and Atezolizumab Monotherapy vs. Regorafenib in Patients With Previously Treated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Colorectal Adenocarcinoma - WHO ICTRP (NCT02788279). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02788279	A2 (Intervention)
378	NCT02156531	Kaiser Permanente (2014): 1R01MH101118-01A1 - An Efficacy-Effectiveness Trial of Cognitive Bias Modification for Youth Anxiety - WHO ICTRP (NCT02156531). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156531	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
379	NCT03193190	Hoffmann-La Roche (2017): 2016-004126-42 WO39608 - A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (Morpheus-Pancreatic Cancer) - WHO ICTRP (NCT03193190). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03193190	A1 (Indikation)
380	NCT01659151	H. Lee Moffitt Cancer Center, Research Institute (2012): MCC-16992 - A Phase II Clinical Trial of Vemurafenib With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Patients With Metastatic Melanoma - WHO ICTRP (NCT01659151). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01659151	A2 (Intervention)
381	NCT01748149	Theodore Nicolaides Md (2012): CC #120819 NCI-2014-00387 - PNOC-002: Safety, Phase 0, and Pilot Efficacy Study of Vemurafenib, an Oral Inhibitor of BRAFV600E, in Children and Young Adults With Recurrent/Refractory BRAFV600E- or BRAF Ins T Mutant Brain Tumors - WHO ICTRP (NCT01748149). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01748149	A1 (Indikation)
382	NCT03202940	Massachusetts General Hospital (2017): 17-112 - A Phase IB/II Study of Alectinib Combined With Cobimetinib in Advanced ALK-Rearranged (ALK+) NSCLC - WHO ICTRP (NCT03202940). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202940	A1 (Indikation)
383	NCT03280563	Hoffmann-La Roche (2017): 2017-000335-14 CO39611 - A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Hormone Receptor-Positive HER2-Negative Breast Cancer (MORPHEUS-HR+ Breast Cancer) - WHO ICTRP (NCT03280563). Stand des Eintrags: 02.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03280563	A1 (Indikation)
384	NCT01876641	Mohammed M Milhem (2013): 201304715 - Phase 1/2 Study Epigenetic Modification of BRAF-mutated Metastatic Melanoma: Treatment of a Resistant Disease Using Decitabine Combined With Vemurafenib Plus Cobimetinib - WHO ICTRP (NCT01876641). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876641	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
385	NCT02449031	Novartis Pharmaceuticals (2015): CTBM100C2407 - A Prospective Observational Study in Cystic Fibrosis Patients With Chronic Respiratory Pseudomonas Aeruginosa Infection Treated With TOBI® Podhaler™ (Tobramycin Inhalation Powder) or Other FDA Approved Inhaled Antipseudomonal Antibacterial Drugs - WHO ICTRP (NCT02449031). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02449031	A1 (Indikation)
386	NCT01813214	Georgetown University (2013): MLN28305 - Analysis of the Kinetics and Effects of Vemurafenib + Cobimetinib on Intratumoral and Host Immunity in Patients With Advanced BRAFV600 Mutant Melanoma: Implications for Combination With Immunotherapy - WHO ICTRP (NCT01813214). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813214	A2 (Intervention)
387	NCT02021175	University of California, Los Angeles (2013): P60MD006923 - Adaptation and Development of a Web and Cell Phone Quit Smoking Treatment for Korean Youth - WHO ICTRP (NCT02021175). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02021175	A1 (Indikation)
388	NCT03479944	Alcon Research (2018): CTB258-P001 - Clinical Evaluation of FLACS (Femtosecond Laser Assisted Cataract Surgery) With Combination of LenSx® and Centurion® - WHO ICTRP (NCT03479944). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03479944	A1 (Indikation)
389	NCT03554083	Mayo Clinic (2018): MC1776 NCI-2018-01018 P30CA015083 - Neoadjuvant Therapy for Patients With High Risk Stage III Melanoma: A Pilot Clinical Trial - WHO ICTRP (NCT03554083). Stand des Eintrags: 09.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03554083	A1 (Indikation)
390	NCT02113397	Dartmouth-Hitchcock Medical Center (2014): CTBM100DUS02T D14010 - Comparative Evaluation of Bacterial Diversity and Richness in CF Lung in Patients Who Use Cycled Every Other Month Tobramycin Inhalation Powder (TOBI™ Podhaler™) Or Continuous Alternating Therapy With Tobramycin Inhalation Powder (TOBI™ Podhaler™) and Inhaled Colistimethate - WHO ICTRP (NCT02113397). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02113397	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
391	NCT02414750	Netherlands Working Group on Immunotherapy of Oncology (2015): M14REP - A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib Plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Stage IV Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction With Positron Emission Tomography and Tumor Characteristics - WHO ICTRP (NCT02414750). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02414750	A3 (Komparator)
392	NCT02091141	Genentech, Inc (2014): ML28897 PRO 02 - My Pathway: An Open-Label Phase IIa Study Evaluating Trastuzumab/Pertuzumab, Erlotinib, Vemurafenib/Cobimetinib, Vismodegib, Alectinib, and Atezolizumab in Patients Who Have Advanced Solid Tumors With Mutations or Gene Expression Abnormalities Predictive of Response to One of These Agents - WHO ICTRP (NCT02091141). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02091141	A2 (Intervention)
393	NCT03202316	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0890 NCI-2017-01601 - A Phase II Study of Triple Combination of Atezolizumab + Cobimetinib + Eribulin (ACE) in Patients With Recurrent/Metastatic Inflammatory Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT03202316). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03202316	A1 (Indikation)
394	CTRI/2012/07/002756	Roche Products India Pvt Ltd (2012): MO25515 NCT01307397 - Open-label, multicenter, multi-national, phase III study to assess the safety of RO5185426 in patients with BRAF V600 mutation-positive (identified by the cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test) metastatic melanoma (surgically incurable and unresectable stage IIIC or stage IV; AJCC). - WHO ICTRP (CTRI/2012/07/002756). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/07/002756	A2 (Intervention)
395	CTRI/2017/02/007948	None (2017): NIL - rTMS and its effect on qEEG in patients with schizophrenia with auditory hallucinations - rTMS,cTBS, qEEG, Schizophrenia - WHO ICTRP (CTRI/2017/02/007948). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007948	A1 (Indikation)
396	NCT02687555	Ruhr University of Bochum (2016): 15-5477 204 32-12/14 - The Role of Computerized Training in Post-Traumatic Stress Disorder - WHO ICTRP (NCT02687555). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02687555	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
397	NCT02902029	University Hospital, Essen (2016): ImmunoCobiVem_2015 - A Phase II, Open-label, Randomized-controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of a Sequencing Schedule of Cobimetinib Plus Vemurafenib Followed by Immunotherapy With an Anti- PD-L1 Antibody Atezolizumab for the Treatment in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma - WHO ICTRP (NCT02902029). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902029	A2 (Intervention)
398	DRKS00012792	Ae Klinische Psychologie und PsychotherapieInstitut für Psychologie (2017): 2017-34-FD-Ä2 - Online Interpretation Bias Modification (CBM-I) in body dysmorphic disorder: a randomized-controlled trial - IMP-BDD - WHO ICTRP (DRKS00012792). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00012792	A1 (Indikation)
399	PER-061-13	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): GO28399 - A Phase Iv, Postmarketing, Open-Label, - Who Ictrp (PER-061-13). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-13	A2 (Intervention)
400	NCT01739764	Hoffmann-La Roche (2012): 2012-003144-80 GO28399 - An Open-Label, Extension (Rollover) Study of Vemurafenib in Patients With BRAF V600 Mutation-Positive Malignancies Previously Enrolled in an Antecedent Vemurafenib Protocol - WHO ICTRP (NCT01739764). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01739764	A2 (Intervention)
401	NCT03585686	Federal Research Institute of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology (2018): NCPHOI-2017-02 - The Prospective Non-randomized Phase II Clinical Trial of Vemurafenib in Combination With Cytarabine and 2-chlorodeoxyadenosine in Children With Langerhans-cell Histiocytosis With BRAF V600E Mutation - WHO ICTRP (NCT03585686). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03585686	A1 (Indikation)
402	NCT03178851	Hoffmann-La Roche (2017): 2016-004402-34 CO39721 - A Phase Ib Study Evaluating Cobimetinib Plus Atezolizumab in Patients With Advanced BRAF V600 Wild-Type Melanoma Who Have Progressed During or After Treatment With Anti-PD-1 Therapy and Atezolizumab Monotherapy in Patients With Previously Untreated Advanced BRAF V600 Wild-Type Melanoma - WHO ICTRP (NCT03178851). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03178851	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
403	NCT03327285	Peking University People's Hospital (2017): 2017PHB033-01 CBMG-C2017004 - A Study Evaluating Safety and Efficacy of CBM.CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells (C-CAR011) Treatment in Subjects With Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL) After Hematopoietic Stem Cell Transplantation(HSCT) - WHO ICTRP (NCT03327285). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327285	A1 (Indikation)
404	2014-003120-48	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-884 - Etude des modulations du système immunitaire des patients atteints de mélanome et traités par anticorps monoclonaux anti-PD1. - WHO ICTRP (EUCTR2014-003120-48-FR). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003120-48-FR	A2 (Intervention)
405	NCT02322814	Hoffmann-La Roche (2014): 2014-002230-32 WO29479 - A Multistage, Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Cobimetinib Plus Paclitaxel, Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Paclitaxel, or Cobimetinib Plus Atezolizumab Plus Nab-Paclitaxel as First-Line Treatment for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer - WHO ICTRP (NCT02322814). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02322814	A1 (Indikation)
406	NCT02608034	Genentech, Inc (2015): GO29475 - A Two-part, Phase I, Open-label, Multicenter, Two-period, One-sequence Study to Investigate the Effect of Itraconazole and Rifampin on the PK of Vemurafenib at Steady State - WHO ICTRP (NCT02608034). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608034	A1 (Indikation)
407	NCT03410875	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 17-513 - A Phase II Study of the BRAF Inhibitor, Vemurafenib, Plus Obinutuzumab in Patients With Previously Untreated Classical Hairy Cell Leukemia - WHO ICTRP (NCT03410875). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03410875	A1 (Indikation)
408	NCT03430947	Technische Universität Dresden (2018): 2017-000768-13 TUD-CoBRIM-67 - An Open-label Phase II Multicenter Study of Vemurafenib (Zelboraf®) Plus Cobimetinib (Cotellic®) After Radiosurgery in Patients With Active BRAF-V600-mutant Melanoma Brain Metastases - WHO ICTRP (NCT03430947). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03430947	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
409	NCT03483909	University of Bern (2018): 2017-02039 - Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) to Improve Gesture Control in Schizophrenia: A Randomised, Placebo-controlled, Double-blind Crossover Trial - WHO ICTRP (NCT03483909). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03483909	A1 (Indikation)
410	NCT03514901	Intergruppo Melanoma Italiano (2018): BeyPro2 - An Evaluation of the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib Combined With Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600 Mutation-positive Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line Combined Vemurafenib and Cobimetinib. - WHO ICTRP (NCT03514901). Stand des Eintrags: 01.06.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901	A3 (Komparator)
411	NCT01988896	Hoffmann-La Roche (2013): 2013-003329-27 GP28363 - A Phase Ib Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (NCT01988896). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01988896	A2 (Intervention)
412	CTRI/2018/03/012285	St Stephens Hospital (2018): NIL - A Comparison of Coaxial and Biaxial Micro-Incision Cataract Surgery for Improving Visual and Surgical Outcomes: A Randomized Controlled Trial - CBMICS - WHO ICTRP (CTRI/2018/03/012285). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/03/012285	A1 (Indikation)
413	DRKS00010231	Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Medizinische Fakultät, Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland (2016): S-100/2014 - Approach Bias Modification Training In Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder: A Randomised Controlled Pilot Trial - ABBA - WHO ICTRP (DRKS00010231). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010231	A1 (Indikation)
414	DRKS00006316	Hoffmann-La Roche (2015): 2013-003329-27 GP28363 NCT01988896 - A Phase 1b Study of the Safety and Pharmacology of Atezolizumab Administered With Cobimetinib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - WHO ICTRP (DRKS00006316). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006316	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
415	DRKS00011406	Ludwig-Maximilians-Universität Department Psychologie Lehrstuhl für Klinische Psychologie und Psychotherapie (2016): 598-16 - Retraining of dysfunctional behavioral tendencies using an Approach-Avoidance Task in tobacco dependence - CBM-AAT - WHO ICTRP (DRKS00011406). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00011406	A1 (Indikation)
416	KCT0002936	Asan Medical Center (2018): NCT03395899 - A phase II study investigating preoperative combination strategies for immunotherapy in patients with untreated, operable ER+, HER2-negative primary breast cancer - WHO ICTRP (KCT0002936). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002936	A1 (Indikation)
417	KCT0002007	Samsung Medical Center (2016): NCT02638428 - Genomics-Based Target Therapy for Children with Relapsed or Refractory Malignancy - WHO ICTRP (KCT0002007). Stand des Eintrags: 01.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0002007	A1 (Indikation)
418	NCT02693535	American Society of Clinical Oncology (2016): Pro00014171 - Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study - WHO ICTRP (NCT02693535). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	A1 (Indikation)
419	NCT03297606	Canadian Cancer Trials Group (2017): PM1 - Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR): A Phase II Basket Trial - WHO ICTRP (NCT03297606). Stand des Eintrags: 02.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606	A3 (Komparator)
420	NCT03201458	National Cancer Institute (2017): 10139 ETCTN10139 NCI-2017-01127 UM1CA186691 - A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab in Combination With Cobimetinib Versus Atezolizumab Monotherapy in Participants With Unresectable Cholangiocarcinoma - WHO ICTRP (NCT03201458). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03201458	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
421	NCT03337698	Hoffmann-La Roche (2017): 2017-001267-21 BO39610 - A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations In Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (Morpheus-Lung) - WHO ICTRP (NCT03337698). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03337698	A1 (Indikation)
422	NCT03600701	National Cancer Institute (2018): 10166 NCI-2017-01812 UM1CA186691 - A Phase 2 Study of Atezolizumab and Cobimetinib in PD-1/PD-L1 Inhibitor Resistant or Refractory Non-Small Cell Lung Cancer - WHO ICTRP (NCT03600701). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03600701	A1 (Indikation)
423	2015-005097-37	University Hospital Essen (2016): ImmunoCobiVem_2015 - A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti- PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - ImmunoCobiVem - WHO ICTRP (EUCTR2015-005097-37-DE). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005097-37-DE	A3 (Komparator)
424	NTR5285	Pro Persona (2015): NL45720.091.13 - Attention Bias Modification Training for Major Depressive Disorder: A Randomized Controlled Trial - CogniTrain (Cognitive Trainingen bij Depressie) - WHO ICTRP (NTR5285). Stand des Eintrags: 03.07.2018. [Zugriff: 16.08.2018]. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5285	A1 (Indikation)
PharmNet.Bund			
425	2017-000768-13	Technische Universität Dresden (2017): An open-label phase II multicenter study of vemurafenib (Zelboraf®) plus cobimetinib (Cotellic®) after radiosurgery in patients with active BRAF-V600-mutant melanoma brain metastases - PharmNet.Bund (2017-000768-13). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
426	2016-004387-18	F. Hoffman-La Roche Ltd (2016): A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA - PharmNet.Bund (2016-004387-18). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
427	2017-000830-68	F. Hoffman-La Roche Ltd (2017): A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA - PharmNet.Bund (2017-000830-68). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
428	2017-000794-37	F. Hoffman-La Roche Ltd (2017): A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS - PharmNet.Bund (2017-000794-37). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
429	2016-004126-42	F. Hoffman-La Roche Ltd (2016): A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC PANCREATIC DUCTAL ADENOCARCINOMA (MORPHEUS-PANCREATIC CANCER) - PharmNet.Bund (2016-004126-42). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
430	2016-002490-36	CytomX Therapeutics, Inc (2016): AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODY (TM) THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOY® (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAF® (VEMURAFENIB) IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR RECURRENT SOLID TUMORS OR LYMPHOMAS - PharmNet.Bund (2016-002490-36). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
431	2016-002482-54	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA - PharmNet.Bund (2016-002482-54). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
432	2016-000202-11	F. Hoffman-La Roche Ltd (2016): A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma - PharmNet.Bund (2016-000202-11). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
433	2014-004685-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): A PHASE I/II, MULTICENTER, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF COBIMETINIB IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS - PharmNet.Bund (2014-004685-25). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
434	2015-005097-37	University Hospital Essen (2015): A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti-PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - PharmNet.Bund (2015-005097-37). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Komparator)
435	2014-001017-61	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): A MULTI-CENTRE RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF BIOMARKER-DRIVEN MAINTENANCE TREATMENT FOR FIRST-LINE METASTATIC COLORECTAL CANCER (MODUL) - PharmNet.Bund (2014-001017-61). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
436	2012-003144-80	F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): AN OPEN-LABEL, EXTENSION (ROLLOVER) STUDY OF VEMURAFENIB IN PATIENTS WITH BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MALIGNANCIES PREVIOUSLY ENROLLED IN AN ANTECEDENT VEMURAFENIB PROTOCOL - PharmNet.Bund (2012-003144-80). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
437	2012-003008-11	F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): A PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB VERSUS VEMURAFENIB PLUS GDC-0973 IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600-MUTATION POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA - PharmNet.Bund (2012-003008-11). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 (Indikation)
438	2011-004011-24	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB (RO5185426) ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH SURGICALLY RESECTED, CUTANEOUS BRAF-MUTANT MELANOMA AT HIGH RISK FOR RECURRENCE - PharmNet.Bund (2011-004011-24). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
439	2011-006088-23	Novartis Pharma Services AG (2011): A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma - PharmNet.Bund (2011-006088-23). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
440	2011-004426-10	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers - PharmNet.Bund (2011-004426-10). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Komparator)
441	2011-000874-67	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIc or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations - PharmNet.Bund (2011-000874-67). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
442	2011-000954-46	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases - PharmNet.Bund (2011-000954-46). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
443	2010-023526-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2010): An open-label, multicenter study to assess the safety of RO5185426 in patients with metastatic melanoma - PharmNet.Bund (2010-023526-21). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
444	2009-012293-12	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2009): BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. - PharmNet.Bund (2009-012293-12). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Komparator)
445	2017-000768-13	Technische Universität Dresden (2017): An open-label phase II multicenter study of vemurafenib (Zelboraf®) plus cobimetinib (Cotellic®) after radiosurgery in patients with active BRAF-V600-mutant melanoma brain metastases - PharmNet.Bund (2017-000768-13). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
446	2016-004387-18	F. Hoffman-La Roche Ltd (2016): A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED BRAF V600 WILD-TYPE MELANOMA - PharmNet.Bund (2016-004387-18). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
447	2017-000830-68	F. Hoffman-La Roche Ltd (2017): A PHASE IB/II STUDY OF COBIMETINIB ADMINISTERED AS SINGLE AGENT AND INCOMBINATION WITH VENETOCLAX, WITH OR WITHOUT ATEZOLIZUMAB, IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA - PharmNet.Bund (2017-000830-68). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
448	2017-000794-37	F. Hoffman-La Roche Ltd (2017): A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, MULTI-COHORT STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS - PharmNet.Bund (2017-000794-37). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
449	2016-002490-36	CytomX Therapeutics, Inc (2016): AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODY(TM) THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOY® (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAF® (VEMURAFENIB) IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR RECURRENT SOLID TUMORS OR LYMPHOMAS - PharmNet.Bund (2016-002490-36). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
450	2016-002482-54	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2016): A PHASE III, DOUBLE-BLINDED, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ATEZOLIZUMAB PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB VERSUS PLACEBO PLUS COBIMETINIB AND VEMURAFENIB IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600 MUTATION-POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA - PharmNet.Bund (2016-002482-54). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
451	2016-000202-11	F. Hoffman-La Roche Ltd (2016): A Phase III, open-label, multicenter, three-arm, randomized study to investigate the efficacy and safety of cobimetinib plus atezolizumab and atezolizumab monotherapy vs. regorafenib in patients with previously treated unresectable locally advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma - PharmNet.Bund (2016-000202-11). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
452	2014-004685-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2014): A PHASE I/II, MULTICENTER, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF COBIMETINIB IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS - PharmNet.Bund (2014-004685-25). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
453	2015-005097-37	University Hospital Essen (2015): A phase II, multicenter, open-label, randomized-controlled trial evaluating the efficacy and safety of a sequencing schedule of cobimetinib plus vemurafenib followed by immunotherapy with an anti-PD-L1 antibody atezolizumab for the treatment in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma - PharmNet.Bund (2015-005097-37). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Komparator)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
454	2012-003144-80	F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): AN OPEN-LABEL, EXTENSION (ROLLOVER) STUDY OF VEMURAFENIB IN PATIENTS WITH BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MALIGNANCIES PREVIOUSLY ENROLLED IN AN ANTECEDENT VEMURAFENIB PROTOCOL - PharmNet.Bund (2012-003144-80). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
455	2012-003532-23	Novartis Pharma Services AG (2012): A 48 week extension to CTBM100C2401, a single arm open-label, multicenter, phase IV trial, to assess long term safety of tobramycin inhalation powder (TIP) in patients with Cystic Fibrosis - PharmNet.Bund (2012-003532-23). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
456	2012-003008-11	F. Hoffman-La Roche Ltd (2012): A PHASE III, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB VERSUS VEMURAFENIB PLUS GDC-0973 IN PREVIOUSLY UNTREATED BRAFV600-MUTATION POSITIVE PATIENTS WITH UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC MELANOMA - PharmNet.Bund (2012-003008-11). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	E1 (Indikation)
457	2012-003030-17	Merck Sharp & Dohme Corp, a subsidiary of Merck & Co, Inc (2012): Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002) - PharmNet.Bund (2012-003030-17). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
458	2011-004011-24	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF VEMURAFENIB (RO5185426) ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH SURGICALLY RESECTED, CUTANEOUS BRAF-MUTANT MELANOMA AT HIGH RISK FOR RECURRENCE - PharmNet.Bund (2011-004011-24). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
459	2011-006088-23	Novartis Pharma Services AG (2011): A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectable (stage IIIc) or metastatic (stage IV) BRAF V600E/K mutation positive cutaneous melanoma - PharmNet.Bund (2011-006088-23). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)

#	Bezeichnung	Studie	Ausschlussgrund
460	2011-004426-10	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): An open-label, phase II study of vemurafenib in patients with BRAF V600 mutation-positive cancers - PharmNet.Bund (2011-004426-10). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Komparator)
461	2011-000874-67	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations - PharmNet.Bund (2011-000874-67). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 (Indikation)
462	2011-000954-46	F. Hoffman-La Roche Ltd (2011): An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases - PharmNet.Bund (2011-000954-46). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
463	2010-023526-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2010): An open-label, multicenter study to assess the safety of RO5185426 in patients with metastatic melanoma - PharmNet.Bund (2010-023526-21). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 (Intervention)
464	2009-012293-12	F. Hoffmann-La Roche Ltd (2009): BRIM 3: A Randomized, Open-label, Controlled, Multicenter, Phase III Study in Previously untreated Patients with Unresectable Stage IIIC or Stage IV Melanoma with V600E BRAF mutation Receiving Vemurafenib (RO5185426) or Dacarbazine. - PharmNet.Bund (2009-012293-12). [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A3 (Komparator)

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-144 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 4-144 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-144 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die COLUMBUS-Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie im Vergleich zu Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	COLUMBUS ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 (Combo450 : Vemurafenib : Encorafenib)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll vom 13. Mai 2013 wurde insgesamt vier Mal mittels Amendments angepasst.</p> <p>Der erste Patient wurde am 20. November 2013 eingeschlossen.</p> <p>Amendment V 01: 03. Oktober 2013</p> <p>Vor Einschluss von Patienten</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ausschlusskriterium 4 wurde geändert, sodass auch Patienten mit Hirnmetastasen eingeschlossen werden, die eine lokale Behandlung erhalten haben (Resektion und/oder Strahlentherapie) und mindestens 4 Wochen progressionsfrei waren. Die Bezeichnung „degenerative Netzhauterkrankungen“ wurde aus den Ausschlusskriterien entfernt. Außerdem sind Risikofaktoren für eine Retinopathia centralis serosa (RCS) und eine bestehende oder überstandene RCS nicht länger ein Ausschlusskriterium. <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Terminologie bezüglich visueller Ereignisse wurde spezifiziert, um Anomalien der Netzhaut, die mit MEK162 assoziiert werden, besser zu identifizieren. Bestimmte ophthalmologische Untersuchungen wie eine optische Kohärenztomographie (OCT) (bei nicht-vaskulären Anomalien) und/oder eine Fluoreszenzangiographie (bei vaskulären Anomalien) wurden bei

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinischen Ergebnissen, die auf Netzhautanomalien hinweisen, als Pflichtuntersuchung aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durch einen Fall von hypertensiver Krise bei einem mit MEK162-behandelten Patienten, wurde ein zusätzliches Monitoring des Blutdrucks während der ersten zwei Zyklen für Risikopatienten mit aufgenommen. • Da keine ausführliche QT-Studie für MEK162 durchgeführt wurde, wurden noch einige weitere Monitoring-Schritte mit aufgenommen. <p><u>Mutationsstatus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit nachgewiesener NRAS-Mutation werden nicht eingeschlossen. • Patienten mit positivem Testergebnis für BRAF-V600E und -V600K werden entsprechend stratifiziert. <p><u>Regionale Anpassungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für die japanische Patientenpopulation wurden zusätzliche pharmakokinetische Untersuchungen ergänzt. <p>Amendment V 02: 20. Dezember 2013</p> <p>Zum Zeitpunkt des Amendments waren 16 Patienten im Pre-Screening, 4 Patienten waren gescreent und 2 Patienten randomisiert.</p> <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten, deren Krankheit während oder nach einer vorherigen Erstlinien-Immuntherapie progredient waren, dürfen eingeschlossen werden. • Patienten, die eine Medikation mit einem starken CYP3A4-Inhibitor erhalten, sollten diesen absetzen oder mindestens drei Tage vor Randomisierung die Medikation wechseln (Ausschlusskriterium). • Eine vorherige Erstlinien-Immuntherapie wurde als Stratifizierungsfaktor (ja vs. nein) aufgenommen. • Die Stratifizierung nach BRAF-Mutationsstatus (V600E vs. V600K) wurde aufgehoben. <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Monitoring bezüglich visueller Toxizitäten wurde aktualisiert und im Falle des Auftretens von solchen Toxizitäten wurde ein neues Dosisanpassungsschema eingeführt. <p><u>Regionale Anpassungen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Änderungen für die japanische Subpopulation von Amendment 1 wurden überarbeitet und korrigiert. <p>Amendment V3: 04. November 2014</p> <p>Zum Zeitpunkt des Amendments waren 883 Patienten im Pre-Screening, 513 Patienten waren gescreent und 364 Patienten randomisiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Studiendesign</u></p> <p>Diese Änderung wurde als Antwort auf die Anforderung des FDA aufgenommen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 2 der Studie wurde aufgenommen: 300 mg QD LGX818 plus 45 mg BID MEK162 versus LGX818 Monotherapie. • Änderung der Teststrategie für das hierarchische Testen des Endpunkts PFS: (i) Combo450 vs. Vemurafenib (primärer Endpunkt), (ii) Combo450 vs. LGX818 (Part 1, sekundärer Endpunkt). <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Richtlinien zum Monitoring und zur Dosismodifikation. <p><u>Ein- und Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit einem Melanom unbekanntem primären Ursprungs können eingeschlossen werden. • Patienten mit unbehandelten Hirnmetastasen (asymptomatisch oder symptomatisch) werden nicht eingeschlossen. <p>Amendment V4: 13. Juli 2015</p> <p>Der Sponsor der Studie wurde von Novartis zu Array BioPharma geändert.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Unterschriebene Einwilligungserklärung; 2. Männlich oder weiblich, Alter ≥ 18 Jahre; 3. Histologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten kutanem Melanom oder eines Melanoms mit unbekanntem primären Ursprung (AJCC Stadium IIIB, IIIC oder IV) [modifiziert nach Amendment 3]; 4. Dokumentierte BRAF V600E und/oder V600K Mutation im Tumorgewebe vor Studieneinschluss [modifiziert nach Amendment 1]; 5. Behandlungsnaive Patienten oder Patienten, deren Krankheit während oder nach einer vorherigen Erstlinien-Immuntherapie gegen das nicht-resezierbare lokal fortgeschrittene oder metastasierte Melanom progredient war [modifiziert nach Amendment 2] <p>Anmerkung: Vorherige adjuvante Therapie ist gestattet (z.B. Interferon, IL-2-Therapie, andere Immuntherapie, Strahlentherapie oder Chemotherapie).</p> <ol style="list-style-type: none"> 6. Mindestens eine messbare Läsion, die entsprechend der RECIST-Kriterien (Version 1.1) mittels radiologischer oder photographischer Methoden detektiert wurde; <p>Anmerkung: Eine zuvor bestrahlte Läsion kann als messbare Läsion betrachtet werden, vorausgesetzt, es gibt objektive</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hinweise auf eine Progression der Läsion seit Absetzen der Therapie und vor Beginn der Studienmedikation.</p> <p>7. ECOG-Performance-Status 0 oder 1;</p> <p>8. Adäquate Knochenmark- und Organfunktion und adäquate Laborparameter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$, - Hämoglobin (Hb) ≥ 9 g/dL ohne Transfusion, - Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/L$, - Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN (upper limit of normal); Patienten mit Lebermetastasen $\leq 5 \times$ ULN, - Gesamtbilirubin $\leq 2 \times$ ULN, - Kreatinin ≤ 1.5 mg/dL, oder berechnete Kreatinin-Clearance (nach der Cockcroft-Gault-Formel) ≥ 50 mL/min; <p>9. Adäquate kardiologische Funktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 50 % (bestimmt durch Radionuklid-Ventrikulographie oder Echokardiographie); <p>10. Fähig orale Medikation einzunehmen;</p> <p>11. Patient wird vom Untersucher als fähig erachtet das Protokoll einzuhalten (Behandlung und Follow-up);</p> <p>12. Nur für Frauen im gebärfähigen Alter: negativer Serum-Schwangerschaftstest (β-hCG) 72 Stunden vor Erhalt der ersten Dosis.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Unbehandelte Läsionen im zentralen Nervensystem. Patienten können jedoch eingeschlossen werden, falls:</p> <p>a) alle bekannten Läsionen im ZNS wurden mithilfe eines chirurgischen Eingriffs oder Strahlentherapie behandelt wurden und</p> <p>b) der Patient ≥ 4 Wochen keinen Hinweis auf Krankheitsprogression im ZNS aufwies und</p> <p>c) der Patient für ≥ 3 Wochen keine Behandlung mit Kortikosteroiden erhielt [modifiziert nach Amendment 1, 2 und 3]</p> <p>2. Uveal Melanom oder Schleimhautmelanom [modifiziert nach Amendment 3];</p> <p>3. Vorgeschichte einer leptomeningealen Metastasierung;</p> <p>4. Vorgeschichte eines oder bestehender Netzhautverschluss oder bestehendes Risiko für Netzhautverschluss (z. B. unkontrolliertes Glaukom oder okuläre Hypertension, Vorgeschichte von Hyperviskositäts- oder Hyperkoagulabilitäts-syndrom) [modifiziert nach Amendment 1];</p> <p>5. Vorgeschichte einer allogenen Knochenmarktransplantation oder einer Organtransplantation;</p> <p>6. Vorgeschichte eines Gilberts-Syndrom;</p> <p>7. Vorhergehende oder bestehende Malignitäten mit folgenden Ausnahmen:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Adäquat behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut (adäquate Wundheilung vor Studieneintritt), - <i>In situ</i> Zervixkarzinom, das kurativ behandelt wurde und seit mindestens 3 Jahren vor Studieneintritt nicht wieder aufgetreten ist, - Oder andere solide Tumoren, die kurativ behandelt wurden und seit mindestens 3 Jahren vor Studieneintritt nicht wieder aufgetreten sind (Anmerkung: basierend auf dem Wirkmechanismus, können BRAF-Inhibitoren die Progression von Tumoren mit RAS-Mutation fördern. Daher sollten in dem Fall Nutzen und Risiko einer BRAF-Inhibitor-Behandlung sorgfältig abgewogen werden). <p>8. Vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor (inklusive, aber nicht ausschließlich Vemurafenib, Dabrafenib, Encorafenib und XL281/BMS-908662) und/oder einem MEK-Inhibitor (inklusive, aber nicht ausschließlich Trametinib, AZD6244, Binimetinib, GDC-0973 und RDEA119);</p> <p>9. Vorangegangene systemische Chemotherapien, extensive Strahlentherapie oder Prüfmedikation (andere Medikation als Immuntherapie), oder Patienten, die mehr als eine Therapielinie mit Immuntherapeutika bei lokal fortgeschrittenem, nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom erhalten haben [modifiziert nach Amendment 2];</p> <p>Anmerkung: Eine Behandlung mit Ipilimumab oder anderen Immuntherapeutika muss mindestens 6 Wochen vor Randomisierung beendet sein. Chemotherapie, die als Teil einer isolierten Extremitäten-Perfusion, einer regionalen oder einer intraläsionalen Behandlung verabreicht wurde, wird nicht als systemische Therapie betrachtet;</p> <p>10. Eingeschränkte kardiovaskuläre Funktionen oder klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen, eingeschlossen die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vorgeschichte eines akuten Koronarsyndroms (einschließlich Herzinfarkt, instabile Angina, Koronararterien-Bypass-Chirurgie, Koronarangioplastie oder Stentimplantation) < 6 Monate vor Screening, - Symptomatische chronische Herzinsuffizienz, Vorgeschichte oder bestehende klinisch signifikante Herzrhythmusstörung und/oder Überleitungsstörung < 6 Monate vor dem Screening (außer: Vorhofflattern und paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie); <p>11. unkontrollierte arterielle Hypertonie trotz medikamentöser Behandlung;</p> <p>12. Bekannte positive Serologie für das humane Immundefizienz-Virus (HIV), aktive Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus und/oder dem Hepatitis-C-Virus;</p> <p>13. Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, die mit erhöhten Kreatinkinase-Werten assoziiert werden (z. B. entzündliche Myopathien, Muskeldystrophie, amyotrophe Lateralsklerose, spinale Muskelatrophie);</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>14. Patienten, die planen, nach der ersten Dosis der Studienbehandlung ein neues, anstrengendes Trainingsprogramm zu beginnen. Anmerkung: Muskelaktivitäten, wie anstrengende körperliche Betätigung, die zu einem signifikanten Anstieg der CK-Spiegel im Plasma führen können, sollten während der Behandlung mit Binimetinib vermieden werden;</p> <p>15. Beeinträchtigung der gastrointestinalen Funktion (z. B. aktive Ulkuserkrankung, unkontrollierte(s) Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Malabsorptionssyndrom)</p> <p>16. Jegliche andere Bedingung, die nach Einschätzung des Prüfarztes, die Teilnahme des Patienten in der klinischen Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken oder Bedenken bezüglich der Einhaltung der klinischen Studienvorschriften ausschließt, z.B. Infektionen/Entzündungen, Darmverschluss, Unfähigkeit Medikation zu schlucken, soziale/psychologische Schwierigkeiten, etc.;</p> <p>17. Patienten, die ≤ 3 Wochen vor Beginn der Studienmedikation einen großen chirurgischen Eingriff oder eine Strahlentherapie erhalten haben oder Patienten, die sich von den Nebenwirkungen eines solchen Eingriffs nicht erholt haben [modifiziert nach Amendment 1]</p> <p>18. Schwangere oder stillende (laktierende) Frauen, wobei Schwangerschaft als Zustand der Frau nach Empfängnis bis zum Ende der Schwangerschaft definiert ist (bestätigt durch positiven HCG-Test);</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind schwanger zu werden, außer sie verwenden während der Studie und 8 Wochen nach Erhalt der letzten Studienmedikation (6 Monate für gebärfähige Frauen, die zu Vemurafenib randomisiert wurden) hochwirksame Verhütungsmethoden. Zu den hochwirksamen Verhütungsmethoden gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Totale Abstinenz, sofern dies dem präferierten und üblichen Lebensstil der Patientin entspricht. Periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, symptothermale, Post-Ovulations-Methoden) und Coitus interruptus sind keine akzeptablen Methoden der Verhütung. - Sterilisation der Frau (chirurgische beidseitige Eierstockentfernung mit oder ohne Hysterektomie) oder Ligatur der Eileiter, die mindestens 6 Wochen vor Beginn der Studienmedikation erfolgt ist. Im Falle einer alleinigen Eierstockentfernung, muss ein Follow-up erfolgt sein, in dem der Reproduktionsstatus der Frau anhand des Hormonlevels untersucht wurde, - Sterilisation des Mannes (mindestens 6 Monate vor Screening). Für weibliche Studienteilnehmer, sollte der sterilisierte männliche Partner der einzige Partner sein, - Kombination von 2 der folgenden Methoden (a+b oder a+c oder b+c) <ul style="list-style-type: none"> a) Verwendung von oralen, injizierten oder implantierten hormonellen Kontrazeptiva oder anderer Formen der hormonellen Verhütung mit vergleichbarer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeit (Ausfallrate < 1 %), z. B. hormoneller Vaginalring oder transdermale hormonelle Verhütung</p> <p>b) Einsatz eines Intrauterinpeppers oder eines Intrauterinsystems</p> <p>c) Barrieremethoden der Verhütung: Kondom oder Verschlusskappe (Diaphragma oder Portiokappe) mit Spermizid-Schaum/-Gel/-Film/-Creme/-Vaginalzäpfchen</p> <p>Im Falle einer oralen Verhütung, sollte die Frau vor der Studienbehandlung mit derselben Pille stabil sein.</p> <p>Anmerkung: Aufgrund unbekannter Arzneimittelwechselwirkungen sollten orale Kontrazeptiva in Verbindung mit einer Barrieremethode verwendet werden.</p> <p>Frauen gelten als post-menopausal und als nicht gebärfähig, wenn sie 12 Monate eine natürliche (spontane) Amenorrhoe mit entsprechendem klinischen Profil (altersgemäß, Vorgeschichte von vasomotorischen Symptomen) aufweisen oder wenn bei ihnen eine chirurgische Eierstockentfernung (mit oder ohne Hysterektomie) oder eine Ligatur der Eileiter vor mindestens 6 Wochen vorgenommen wurde. Im Falle einer einseitigen Oophorektomie, sollte ein Follow-up erfolgt sein, in dem der Reproduktionsstatus der Frau anhand des Hormonlevels untersucht wurde.</p> <p>20. Sexuell aktive Männer, es sei denn sie benutzen ein Kondom während des Geschlechtsverkehrs, in der Zeit, in der sie die Studienmedikation einnehmen und bis 8 Wochen nach der Behandlung, und sie sollten in dieser Zeit kein Kind zeugen. Auch bei sterilisierten Männern ist die Verwendung von Kondomen notwendig, um eine Übertragung des Arzneimittels über die Samenflüssigkeit zu verhindern;</p> <p>21. Medizinische, psychische, kognitive oder andere Umstände, die die Fähigkeit des Patienten einschränken die Patienteninformationen und Einwilligungserklärung zu verstehen, das Studienprotokoll einzuhalten und die Studie abzuschließen.</p> <p>22. Patienten, die nicht-topische Medikation verwenden, die bekanntermaßen starke Inhibitoren von CYP3A4 sind. Jedoch sind Patienten, die mindestens 3 Tage vor Randomisierung diese Therapie entweder absetzen oder auf eine andere Medikation wechseln können, einschließbar.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde in 162 Kliniken in 28 Ländern durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Europa: Deutschland, Italien, Spanien, Tschechische Republik, Frankreich, Niederlande, Ungarn, UK, Schweiz, Russland, Slowakei, Polen, Portugal, Schweden, Griechenland, Norwegen • Nordamerika: USA, Kanada, Mexiko • Sonstige: Südkorea, Israel, Japan, Südafrika, Türkei, Kolumbien, Singapur, Argentinien • Australien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Teil I</u></p> <p>Die Medikation (Encorafenib/Binimetinib) sollte mit einem großen Glas Wasser (ca. 250 ml) täglich zu ungefähr der gleichen Zeit eingenommen werden. Die Patienten sollten 2 Stunden vor der morgendlichen Dosis und eine Stunde nach Einnahme der Dosis keine Nahrung aufnehmen. Die abendliche Dosis Binimetinib konnte mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden, aber der Einnahmemodus sollte so während der gesamten Studie beibehalten werden. Patienten sollten während der gesamten Studie und 7 Tage vor Erhalt der ersten Studienmedikation auf den Verzehr von Grapefruitsaft verzichten.</p> <p>Die Medikation (Vemurafenib) sollte mit einem großen Glas Wasser (ca. 250 ml) täglich zu ungefähr der gleichen Zeit eingenommen werden. Vemurafenib sollte immer auf die gleiche Weise eingenommen werden (mit oder ohne Mahlzeit).</p> <p>Combo450-Arm: einmal täglich 450 mg Encorafenib und zweimal täglich 45 mg Binimetinib.</p> <p>Vemurafenib-Arm: zweimal täglich 960 mg Vemurafenib.</p> <p>Encorafenib-Arm: einmal täglich 300 mg Encorafenib.</p> <p><u>Teil 2</u></p> <p>Combo300-Arm: einmal täglich 300 mg Encorafenib und zweimal täglich 45 mg Binimetinib.</p> <p>Encorafenib-Arm: einmal täglich 300 mg Encorafenib.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primäres Zielkriterium:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS): Combo450 vs. Vemurafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Progression oder Tod durch jedwede Ursache; - Zentraler Review anhand RECIST Kriterien (Version 1.1). <p><u>Sekundäre Schlüssel-Zielkriterien:</u></p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS; zentraler Review):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Combo450 vs. Encorafenib und Combo300 vs. Encorafenib <p><u>Weitere sekundäre Zielkriterien:</u></p> <p>1. Gesamtüberleben (OS) Combo450 vs. Vemurafenib, Combo450 vs. Encorafenib, Combo300 vs. Vemurafenib, Combo300 vs. Encorafenib, Combo300 vs. Combo450, Encorafenib vs. Vemurafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis Tod durch jedwede Ursache <p>2. Progressionsfreies Überleben (PFS; zentraler Review): Combo300 vs. Vemurafenib, Combo300 vs. Combo450, Encorafenib vs. Vemurafenib</p> <p>3. Sicherheit und Verträglichkeit</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Combo450, Combo300, Encorafenib und Vemurafenib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Überprüfung der unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, Veränderungen in Laborwerte, Vitalzeichen, EKGs, MUGA/Echokardiogramm und Beurteilung von physischen, dermatologischen und okulären Untersuchungen gemäß NCI CTCAE v4.03 Klassifikation <p>4. Gesamtansprechrates (ORR) je Behandlungsarm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit dem besten Gesamtansprechen (vollständiges (CR) und partielles (PR) Ansprechen; bestätigt und unbestätigt) <p>5. Zeit bis zum Ansprechen (TTR) je Behandlungsarm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Randomisierung bis zum ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen <p>6. Dauer des Ansprechens (DOR) je Behandlungsarm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit vom ersten dokumentierten vollständigen oder partiellen Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Progression oder Tod durch die Tumorerkrankung <p>7. Patient-reported outcomes (PRO) je Behandlungsarm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % in der FACT-M Melanom-Subskala und des Gesamtscores des EORTC QLQ-C30 - Veränderung zum Baselinewert in der FACT-M Subskala, dem EQ-5D-5L und des Gesamtscores des EORTC QLQ-C30 - Veränderung zum Baselinewert in den anderen Subskalen des EORTC QLQ-C30 <p>8. ECOG-PS je Behandlungsarm</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 1-Punkt - Veränderung zum Baselinewert <p>9. Charakterisierung von pharmakokinetischen Eigenschaften von Encorafenib und Binimetinib</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Mit Amendment V3 (04. November 2014) wurden folgende Änderung der Zielkriterien als Antwort auf die Anforderung des FDA aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Part 2 der Studie wurde aufgenommen: 300 mg QD LGX818 plus 45 mg BID MEK162 versus LGX818 Monotherapie. • Änderung der Teststrategie für das hierarchische Testen des Endpunkts PFS: (i) Combo450 vs. Vemurafenib (primärer Endpunkt), (ii) Combo450 vs. LGX818 (Part 1, sekundärer Endpunkt).
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<ul style="list-style-type: none"> - Die Fallzahl basiert auf EAST V 5.4 und R 2.13.1 Simulationen und wurde unter Berücksichtigung des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>primären Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ bestimmt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Basierend auf den Ergebnissen der Studie CMEK162X2110 wird im Vergleich zu Vemurafenib für Combo450 eine Reduktion der Hazard Ratio um 42 % erwartet (entsprechend einem medianen Wert von 7 vs. 12 Monaten) - Für Combo300 wird ein geringerer Effekt als für Combo450 angenommen (medianes PFS von ca. 11 Monaten) - Auf dieser Basis ist eine Randomisierung von insgesamt ca. 900 Patienten erforderlich: ca. 576 Patienten in Teil 1 (~ 192 im Combo450-, Encorafenib- und Vemurafenib-Arm) und ca. 320 Patienten in Teil 2 (240 im Combo300-Arm und 80 im Encorafenib-Arm)
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt OS wurden drei Analysen geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die erste Interimsanalyse zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse (145 PFS Ereignisse Combo450 vs. Vemurafenib und 191 PFS Ereignisse Combo450 vs. Encorafenib) - PFS-Analyse für Teil 2 der Studie (Combo300) und Interimsanalyse des OS für Teil 1 der Studie zu Combo450 vs. Vemurafenib (232 Todesfälle Combo450 vs. Vemurafenib) - Finale OS-Analyse für den Vergleich von Combo450 vs. Vemurafenib (309 Todesfälle Combo450 vs. Vemurafenib) <p>Es wird eine hierarchische Teststrategie verwendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primärer Endpunkt (PFS, zentraler Review): Combo450 vs. Encorafenib 2. Sekundärer Schlüssel-Endpunkt Studienteil 1 (PFS, zentraler Review): Combo450 vs. Encorafenib 3. Sekundärer Schlüsselendpunkt Studienteil 2 (PFS, zentraler Review): Combo300 vs. Encorafenib 4. Sekundärer Endpunkt Studienteil 1 (OS): Combo450 vs. Vemurafenib
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines Interactive-Response-Systems.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgt in Teil 1 in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1:1 und in Teil 2 in einem Verhältnis von 3:1 (Combo300 vs. Encorafenib). Es wurde stratifiziert nach folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AJCC Stadium (IIIB + IIC + IVM1 vs. IVM1c) - ECOG PS (0 vs. 1) (Der ECOG-PS am Tag der Randomisierung)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- BRAF-Mutationsstatus (V600E vs. V600K) [vor Amendment 2]; Vorherige Erstlinien-Immuntherapie (Ja vs. Nein) [nach Amendment 2]
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte mittels eines Interactive-Response-Systems, welches den Randomisierungsnummern der Patienten automatisch eine Medikationsnummer zuordnet. Es wird separat eine Randomisierung der Interventions-Behälter durchgeführt, sodass jeder Medikationsnummer ein Interventionsbehälter zufällig zugeordnet wird.
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?	Vor der ersten Dosierung bestätigt der Prüfarzt im Interactive-Response-System, dass der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt. Anhand der zugeteilten Randomisierungsnummer wird dem Prüfarzt eine entsprechende Medikationsnummer zugeordnet.
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?	Es handelt sich um eine offene Studie, bei der sowohl den behandelten Ärzten als auch den Patienten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt ist. Die Tumorbewertung für den primären Endpunkt PFS wurde verblindet durch ein zentrales Review durchgeführt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Full analysis set (FAS)</u> Diese Population entspricht der Intention-to-treat-Population und umfasst alle randomisierten Patienten. Die Patienten werden entsprechend ihrer Behandlungsgruppe analysiert. <u>Per Protocol Set (PPS)</u> Diese Population umfasst alle Patienten der FAS, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und keine größeren Abweichungen vom Protokoll zeigen. Folgende Ursachen führen zu einem Ausschluss der Patienten von der PPS: - Keine histologisch gesicherte Diagnose eines lokal fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten kutanem Melanom oder eines Melanoms mit unbekanntem primären Ursprung (AJCC Stadium IIIB, IIIC oder IV)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Kein positiver Befund des Tumorgewebes für eine BRAF-V600-Mutation - Andere vorherige Therapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms (außer Immuntherapie) - Vorherige Behandlung mit RAF und/oder MEK-Inhibitor - Baseline ECPG-PS ≥ 3 (mindesten 2 Kategorien schlechter als in Ausschlusskriterien definiert) - Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie nach Erhalt der Studienmedikation und vor der ersten Tumorbewertung - Erhalt einer anderen Studienmedikation als durch Randomisierung zugeordnet - Keine messbare Läsion durch radiologische oder photographische Methoden basierend auf RECIST v1.1 erkennbar <p><u>Safety Set</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und mindestens eine valide Post-Baseline Sicherheitsbewertung erhalten haben. Die Patienten werden entsprechend der tatsächlichen Behandlung analysiert.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Population</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die mindestens eine valide Post-Baseline Konzentrationsmessung für Encorafenib oder Binimetinib vorliegt.</p> <p><u>Fehlende Werte</u> Sofern nicht anders dargestellt, wird</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei kontinuierlichen Variablen (Baseline) die fehlenden Werte aus der zusammenfassenden Statistik ausgeschlossen und die Anzahl der Patienten mit fehlenden Werten angezeigt - Bei kategorischen Daten wird die Anzahl der Patienten mit fehlenden Daten angezeigt <p>Für folgende Endpunkte gibt es abweichende Darstellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS: Wenn der Patient vor Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie kein PFS-Ereignis hat, wird das PFS zensiert auf den Tag der letzten adäquaten Tumorbewertung - Patientenberichtete Endpunkte: MMRM (mixed effect model for repeated measures): (Patienten mit Baseline-Score und mindestens einem post-Baseline Score werden eingeschlossen; Pattern-mixture-Model - <p><u>Wirksamkeitsanalyse</u> <u>Primärer Endpunkt</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PFS ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression oder Tod durch jedwede Ursache, je nachdem was früher eintritt. Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbewertung. Die Bestimmung der Krankheitsprogression erfolgt basierend auf der Tumorbewertung nach den RECIST v1.1 Kriterien. Für die primäre Wirksamkeitsanalyse werden die Daten zur Tumorbewertung verblindet mittels zentralem Review beurteilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stratifizierter Log-Rank-Test (Tumorstadium und ECOG PS) mit einseitigem Signifikanzniveau von 2,5 % - Berechnung der Hazard Ratio mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und dem 95 %-Konfidenzintervall basierend auf dem Wald-Test - Kaplan-Meier-Schätzer und Kaplan-Meier-Kurven für das mediane PFS (in Monaten) mit 95 %-Konfidenzintervall zu verschiedenen Zeitpunkten <p>Als Sensitivitätsanalysen werden die oben genannten Analysen für PFS wiederholt mit den Daten des lokalen Reviews.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p><u>Gesamtüberleben</u></p> <p>OS ist definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod durch jedwede Ursache. Das OS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan-Meier-Schätzer und Kaplan-Meier-Kurven für das mediane OS (in Monaten) mit 95 %-Konfidenzintervall zu verschiedenen Zeitpunkten - Berechnung der Hazard Ratio mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und dem 95 %-Konfidenzintervall <p><u>Tumoransprechen</u></p> <p>Für die Analysen BOR, ORR, TTR, DOR und DCR findet ein zentrales Review statt. Die Prüfarzt-beurteilten Auswertungen dienen als Sensitivitätsanalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kaplan-Meier-Schätzer und Kaplan-Meier-Kurven für das mediane OS (in Monaten) mit 95 %-Konfidenzintervall zu verschiedenen Zeitpunkten <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Alle Sicherheitsanalysen werden basierend auf dem Safety Set durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse werden entsprechend der aktuellsten MedDRA-Version klassifiziert und nach den CTCAE-Kriterien bewertet.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalyse</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Analysen für das PFS werden mit den Prüfarzt-beurteilten Daten wiederholt (die selben Analysen wie für das zentrale Review)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - PFS-Analysen des zentralen Reviews werden für die Per Protocol Population wiederholt - Verteilung des PFS in der FAS werden zwischen den Behandlungsarmen mittels eines unstratifizierten Log-Rank Tests verglichen; Hazard Ratio (95%-Konfidenzintervall) des unstratifizierten Cox-Modells werden dargestellt - Analysen für das PFS werden wiederholt mit der entsprechenden Ersetzungsstrategie für fehlende Werte - Separate stratifizierte Analyse des PFS (Log-Rank-Test, Kaplan-Meier-Schätzer und -Plots und Cox-Regression) wird wiederholt für die Patienten, die nur in Teil 2 der Studie eingeschlossen waren (zentrales und lokales Review) - Unstratifizierte Analyse für PFS (zentrales Review) für Patienten, die nur in Teil 2 der Studie eingeschlossen waren Log-Rank-Test, Kaplan-Meier-Schätzer und -Plots und Cox-Regression) <p><u>Tumoransprechen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Analysen des Prüfarzt-beurteilten Tumoransprechen werden als Sensitivitätsanalyse zusätzlich dargestellt <p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p>Für die Schlüssel-Wirksamkeitsendpunkte PFS und OS wurden folgende Subgruppen-Analysen geplant und durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - AJCC-Stadium (IIIB+IIIC+IVM1a+IVM1b vs. IVM1c) - ECOG-PS (0 vs. 1) - Vorherige Erstlinien-Immuntherapie (ja vs. nein) - Vorherige adjuvante Immuntherapie (ja vs. nein) - BRAF-Mutationsstatus (V600E vs. V600K) - Japanische Subgruppe (Japaner) - Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) - Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier) - Geschlecht (Weiblich vs. Männlich) - LDH-Kategorie (<ULN vs. ≥ULN) - Hirnmetastasen zu Baseline (ja vs. nein) - Region (Nordamerika vs. Europa (inkl. Russland) vs. Australien + Neuseeland vs. sonstige) - Anzahl der involvierten Organe zu Baseline (≤2 vs. ≥3) - Primäre Tumorlokalisation (Melanom der Haut vs. unbekannt) <p>Außerdem wurden für die Sicherheitsendpunkte noch folgende Subgruppenanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Japanische Subgruppe (Japaner) - Asiatische Subgruppe (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) - Alter (<65 vs. ≥65 Jahre) - Alter (<75 vs. ≥75 Jahre) - Rasse (Kaukasier vs. Nicht-Kaukasier)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Geschlecht (Weiblich vs. Männlich)
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	Für Teil 1 der Studie wurden 1345 Patienten gescreent. Davon wurden 768 Patienten nicht eingeschlossen. a) 577 Patienten wurden randomisiert (192 Combo450, 191 Encorafenib, 191 Vemurafenib) b) Alle Patienten im Combo450-Arm wurden behandelt. 2 Patienten im Encorafenib-Arm und 5 Patienten im Vemurafenib-Arm traten von der Studie zurück bevor sie eine Studienmedikation erhielten. c) 577 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (192 Combo450, 191 Encorafenib, 191 Vemurafenib) Für Teil 2 der Studie wurden 320 Patienten in einem 3:1-Verhältnis für den Combo300- und den Encorafenib-Arm randomisiert.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Anzahl der Patienten, welche die Therapie zum Zeitpunkt der Analyse am 07.11.2017 beendet hatten (FAS, Teil 1) 1. Combo450: 149 Patienten - Unerwünschte Ereignisse: n = 20 - Tod: n = 8 - Kein Follow-Up: n = 1 - Entscheidung des Prüfarzts: n = 9 - Krankheitsprogression: n = 99 - Protokoll Abweichung: n = 1 - Entscheidung des Patienten: n = 11 2. Vemurafenib: 173 Patienten - Rücktritt von der Studie vor Erhalt der ersten Studienmedikation: n = 5 - Unerwünschte Ereignisse: n = 25 - Tod: n = 4 - Beginn einer neuen Therapie: n = 1 - Entscheidung des Prüfarzts: n = 17 - Krankheitsprogression: n = 109 - Entscheidung des Patienten: n = 17 3. Encorafenib: 168 Patienten - Rücktritt von der Studie vor Erhalt der ersten Studienmedikation: n = 2 - Unerwünschte Ereignisse: n = 25 - Tod: n = 1 - Entscheidung des Prüfarzts: n = 24 - Krankheitsprogression: n = 100

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Protokoll Abweichung: n = 1 - Entscheidung des Patienten: n = 17
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 20.11.2013 Der Datenschnitt 1 erfolgte zum 19.05.2016. Der Datenschnitt 1A erfolgte zum 09.11.2016. Der Datenschnitt 2 erfolgte zum 07.11.2017.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet (Stand: Oktober 2018). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts zum 07.11.2017 befanden sich noch 80 Patienten in Behandlung (43 im Combo450-Arm, 24 im Encorafenib-Arm, 13 im Vemurafenib-Arm).
a: nach CONSORT 2010.		

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

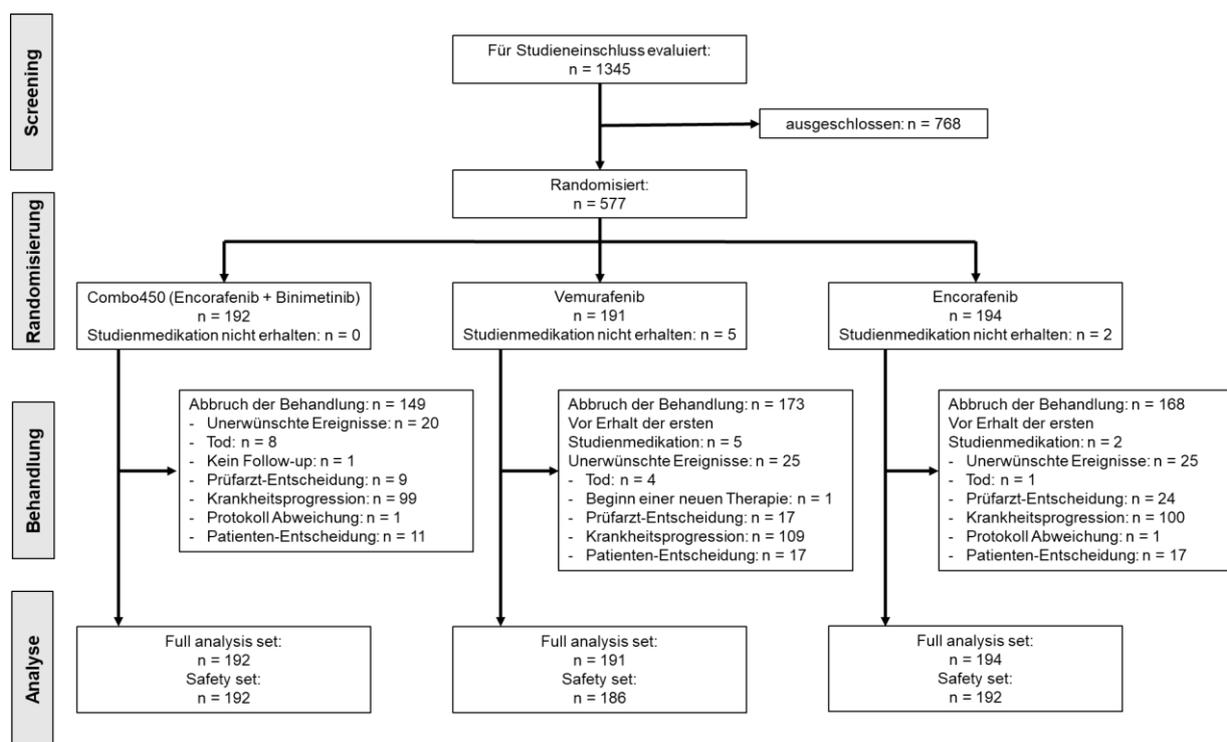


Abbildung 4-111: Flow-Chart zum Patientenfluss in Teil 1 der COLUMBUS-Studie (Datenschnitt 2, 07. November 2017)

Die Tabelle 4-145 zur Darstellung der Methodik und das Flow-Chart zum Patientenfluss für die im indirekten Vergleich Vemurafenib/Cobimetinib mit Encorafenib/Binimetinib eingeschlossene Studie coBRIM, wurde dem Nutzendossier zu Cobimetinib entnommen [25].

Tabelle 4-145 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die coBRIM-Studie (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25])

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Cobimetinib+Vemurafenib im Vergleich zu Placebo+Vemurafenib bei erwachsenen nicht-vorbehandelten Patienten mit BRAFV600-Mutation-positivem nicht-resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Zusammenfassung der drei Änderungen des ursprünglichen Protokolls vom 03. August 2012. Protokoll Version 2, 04. Oktober 2012:</p> <p>Verbesserung von Rechtschreibfehlern; Verschiebung einiger Textstellen und kleine redaktionelle Änderungen zur Verbesserung der Verständlichkeit</p> <p>Protokoll Version 3, 24. April 2013:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzunahme des durch die IRF bewerteten PFS als sekundären Endpunkt; • Erläuterung des Ausschlusskriteriums 4, um Patienten mit im Frühstadium zuvor resezierten Melanom für die Studie zuzulassen; • Hinzunahme von kardialen Ereignissen/ Grad ≥ 2 Reduktion der LVEF zu den AESI; • Überarbeitung der Leitlinien für die Notfall-Entblindung, um den Prüfern eine Entblindung ohne vorherige Zustimmung des Sponsors zu ermöglichen; • Änderungen der Berichterstattungszeiträume bezüglich Schwangerschaft und Schwangerschaft von Partnern, für LVEF, dermatologische und ophthalmologische Untersuchungen nach Zyklus 2; • Aufnahme der überarbeiteten Leitlinien bezüglich einer konservativeren Überwachung des QTc/ kardiologische Konsultation; • Aktualisierung der Sicherheitsinformationen für die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kombination Cobimetinib+ Vemurafenib;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung von ausführlicheren Beschreibungen im Protokoll, um die Lesbarkeit und das Verständnis zu verbessern; • Änderung von „GDC-0973“ zu „Cobimetinib“ im gesamten Dokument <p>Protokoll Version 4, 12. September 2013: Aktualisierung der Sicherheitsinformationen, um die Konsistenz mit der Prüfarztbroschüre von Vemurafenib zu gewährleisten;</p> <p>Ergänzung von ausführlicheren Beschreibungen im Protokoll, um die Lesbarkeit und das Verständnis zu verbessern</p> <p>Protokoll Version 4 Addendum 1, 17. März 2013: Als Antwort auf eine Anfrage von „Health Canada“ wurde das Protokoll überarbeitet, um durch Lipase- und Amylase-Tests die Diagnose bei Verdacht auf Pankreatitis zu bestätigen. Zu diesem Zeitpunkt wurde die kanadische Änderung zum Protokoll nicht als generelle Protokolländerung übernommen und daher nicht in allen Ländern umgesetzt.</p> <p>Für die geplante Analyse gab es keine Änderungen, mit den folgenden Ausnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMRM von PRO wurden nicht durchgeführt, da keine klinisch relevanten Veränderungen der deskriptiven Statistiken und der Analyse der Veränderung der Baseline-Werte beobachtet wurden • Die Sensitivitätsanalyse des PFS für fehlende Visiten wurde nicht durchgeführt, da die Anzahl der Patienten mit fehlenden Visiten sehr niedrig war • Die stratifizierten und nicht stratifizierten Analysen des OS bezüglich Folgetherapie wurden durchgeführt aber nicht berichtet, da die verfügbaren Daten nicht ausreichend für eine aussagekräftige Analyse waren • Eine Post-hoc-Analyse wurde durchgeführt, um das Ausmaß des besten Ansprechens der Ziel-Läsion beurteilen zu können <p>Außerdem wurden die Ergebnisse der explorativen Biomarker-Parameter hier nicht aufgeführt sondern in einem separaten Bericht zur Verfügung gestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem, nicht-resezierbarem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Melanom</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit histologisch bestätigtem Melanom, entweder inoperables Stadium IIIC oder metastasiertes Stadium IV Melanom (definiert durch AJCC, 7. Edition). Inoperabilität des Stadiums IIIC muss durch einen chirurgischen Onkologen bestätigt werden. 2. Therapienaive Patienten, die keine vorherige systemische Krebstherapie für inoperables Stadium IIIC und Stadium IV Melanome erhalten haben. Vorherige adjuvante Therapie (einschließlich einer Immuntherapie bspw. Ipilimumab) war erlaubt. 3. Dokumentation des BRAF-V600 Mutation-positiven Status anhand des cobas® 4800 BRAF-V600-Mutationstests 4. Messbare Krankheit mit RECIST v1.1 5. ECOG-PS von 0 oder 1 6. Zustimmung zur Archivierung von Gewebe für Biomarker-Analysen 7. Zustimmung zu Tumorbiopsien von zugänglichen Läsionen am Tag 15 des zweiten Zyklus und bei Progression, für die Durchführung von Biomarker-Analysen, um intrinsische und erworbene Resistenzen zu untersuchen Männliche oder weibliche Patienten >18 Jahre 8. Patienten waren bereit und in der Lage: <ul style="list-style-type: none"> • ihre schriftliche Einwilligung zu geben, bevor jegliche studienbezogenen Tätigkeiten durchgeführt wurden • sowie sich an das Protokoll zu halten. 9. Lebenserwartung >12 Wochen 10. Adäquate hämatologische und Organfunktion; definiert durch folgende Laborwerte welche

		<p>innerhalb von 14 Tagen vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation vorlagen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ANC >1,5x10⁹/L • Thrombozytenzahl >100x10⁹/L • Hämoglobin >9 g/dL • Albumin >2,5 g/dL • Bilirubin < 1,5 x ULN • AST, ALT und AP <3 x ULN, mit den folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit dokumentierten Lebermetastasen: AST und/oder ALT <5 x ULN – Patienten mit dokumentierten Leber- oder Knochenmetastasen: AP <5 x ULN Serumkreatinin <1,5 x ULN oder Kreatinin Clearance >40 mL/min <p>11. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind einverstanden, immer zwei wirksame Verhütungsmethoden während der Studiendauer und für mindestens 6 Monate nach Beendigung der Studientherapie zu verwenden.</p> <p>12. Frauen im gebärfähigen Alter hatten 14 Tage vor Erhalt der ersten Studienmedikation einen negativen Serum-Schwangerschaftstest</p> <p>13. Keine psychischen, familiären, soziologischen oder geografischen Hintergründe, welche die Einhaltung des Studienprotokolls sowie des Follow-up erschwert; diese Voraussetzungen sollten mit den Patienten vor Studieneinschluss diskutiert werden</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vorgeschichte einer früheren RAF oder MEK-Inhibitor Behandlung 2. Palliative Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor Erhalt der ersten Studienmedikation 3. Großer chirurgischer Eingriff oder traumatische Verletzungen innerhalb von 14 Tagen vor Erhalt der ersten Studienmedikation 4. Patienten mit aktiven malignen Tumoren (mit Ausnahme von BRAF-mutiertem Melanom) oder einer vorhergehenden Malignität innerhalb der letzten 3 Jahre wurden ausgeschlossen, ausgenommen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none"> • reseziertem Melanom, • reseziertem Basalzellkarzinom,
--	--	--

		<ul style="list-style-type: none"> • reseziertem kutanen Plattenepithelkarzinom, • reseziertem Melanom in situ, • reseziertem Karzinom in situ des Gebärmutterhalses und • reseziertem Karzinom in situ der Brust. <ol style="list-style-type: none"> 5. Vorgeschichte eines einmaligen erhöhten Nachweises des prostataspezifischen Antigens ohne den radiologischen Nachweis von metastasiertem Prostatakrebs. 6. Vorgeschichte oder Nachweis einer krankhaften Veränderung der Retina bei der augenärztlichen Untersuchung, die als ein Risikofaktor für eine neurosensorische Netzhautablösung /Retinopathia centralis serosa, Retinalvenenverschluss oder neovaskuläre Makuladegeneration gilt. 7. Die Risikofaktoren für einen Retinalvenenverschluss sind im Folgenden aufgeführt; Patienten wurden ausgeschlossen falls die folgenden Bedingungen zutrafen: <ol style="list-style-type: none"> a) Unkontrolliertes Glaukom mit Augeninnendruck >21 mmHg b) Serum-Cholesterinspiegel >Grad 2 c) Hypertriglyceridämie >Grad 2 d) Hyperglykämie (nüchtern) >Grad 2 8. Klinisch signifikante kardiale Dysfunktion, einschließlich der folgenden: <ol style="list-style-type: none"> a) Gegenwärtig instabile Angina b) Gegenwärtig symptomatische Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klasse 2 oder höher c) Vorgeschichte von angeborenem Long-QT-Syndrom oder ein mittleres (Durchschnitt einer Dreifach-Messung) QTcF (Fridericia korrigiertes QT-Intervall) >450 ms zu Baseline oder nicht korrigierbare Auffälligkeiten der Serumelektrolyte (Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium, Phosphor) d) Aktuelle unkontrollierte Hypertonie >Grad 2 (Patienten mit einer Vorgeschichte von Hypertonie kontrolliert mit blutdrucksenkenden Mitteln auf Grad ≤1, waren für die Studie geeignet). e) LVEF unter der festgelegten LLN oder unter 50%, je nachdem, welcher Wert niedriger war. 9. Patienten mit aktiven Läsionen des ZNS (einschließlich Meningeosis carcinomatosa)
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden ausgeschlossen. Allerdings waren Patienten geeignet, falls:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) alle bekannten ZNS-Läsionen mit stereotaktischer Strahlentherapie oder Operation behandelt wurden, <p>UND</p> <ul style="list-style-type: none"> b) es gab keinen Hinweis auf klinische und radiologische Krankheitsprogression im ZNS für >3 Wochen nach der Strahlentherapie oder Operation. c) Bestrahlung des gesamten Gehirns war nicht erlaubt, mit Ausnahme von Patienten, welche eine definitive Resektion oder eine stereotaktische Strahlentherapie aller radiologisch nachweisbaren parenchymalen Hirnläsionen hatten. <p>10. Gegenwärtig schwerwiegende, unkontrollierte systemische Erkrankung.</p> <p>11. Vorgeschichte einer Malabsorption oder einer anderen Beeinträchtigung welche die Absorption der Studienmedikation stört</p> <p>12. Schwanger, laktierend oder stillend.</p> <p>13. Fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit den Studien- oder Follow-up Anforderungen nachzukommen</p> <p>14. Folgende Nahrungsmittel / Nahrungsergänzungsmittel waren mindestens sieben Tage vor Studienbeginn und während der Studie verboten:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Johanniskraut oder Hyperforin (starke Induzierer des Cytochrom P450 3A4) b) Grapefruitsaft (starke Hemmer des Cytochrom P3A4)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	133 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (15), Österreich (3), Belgien (6), Kanada (7), Tschechien (8), Frankreich (9), Deutschland (19), Großbritannien (11), Ungarn (3), Italien (11), Israel (3), Niederlande (3), Neuseeland (2), Norwegen (1), Russland (5), Spanien (7), Schweiz (1), Schweden (3), USA (16)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Placebo + Vemurafenib:</u> zweimal täglich 960 mg Vemurafenib oral an den Tagen 1 bis 28 und einmal täglich Placebo oral an den Tagen 1 bis 21, für jeden 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p><u>Cobimetinib + Vemurafenib:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		zweimal täglich 960 mg Vemurafenib oral an den Tagen 1-28 und einmal täglich 60 mg Cobimetinib oral an den Tagen 1 bis 21, für jeden 28-tägigen Behandlungszyklus
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bewertung der Wirksamkeit von Cobimetinib+Vemurafenib im Vergleich zu Placebo+Vemurafenib anhand des PFS <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bewertung der Wirksamkeit von Cobimetinib+Vemurafenib im Vergleich zu Placebo+Vemurafenib anhand: OS, ORR, DOR und PFS beurteilt durch IRF – Charakterisierung des Toxizitätsprofils bei Patienten die Cobimetinib+Vemurafenib erhalten haben gegenüber Patienten die Placebo+Vemurafenib erhalten. – Charakterisierung der Pharmakokinetik von Cobimetinib+Vemurafenib, und Vergleich der Pharmakokinetik von Cobimetinib+Vemurafenib mit der Pharmakokinetik von Placebo+Vemurafenib – Durchführung einer explorativen Expositions-Response Analyse, inklusive einer QTc-Konzentrations-Analyse – Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EQ-5D Fragebogen. <p>Explorative Zielkriterien:</p> <p>Zusätzlich engagierte sich der Sponsor in allen Studienprotokollen für die Sammlung von Biomarker Proben. Das Ziel des Biomarker-Profilings ist die Entwicklung von Behandlungen die speziell auf den Patienten zugeschnitten sind, um einen optimalen Nutzen zu erzielen (Personalisierte Gesundheitsversorgung). Die Proben können für folgende Zwecke verwendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Untersuchung der intrinsischen und erworbenen Mechanismen der MEK- und BRAF-Resistenz in Tumorproben, die zu Baseline, während der Behandlung und bei Krankheitsprogression genommen wurden. – Untersuchung der Assoziation von Biomarkern mit der Effektivität und/ oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit Arzneimitteln.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erweiterung des Wissens und Verständnisses der Krankheitsbiologie
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> – Hinzunahme des sekundären Endpunktes PFS bewertet durch IRF; – Hinzunahme von kardialen Ereignissen/ LVEF vom CTCAE-Grad ≥ 2 zu den AESI; – Konservativere Leitlinien für QTc Überwachung; – Aktualisierung der Sicherheitsinformationen für die Kombination von Cobimetinib+Vemurafenib
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Studie wurde mit Einschluss von 500 Patienten geplant unter Berücksichtigung folgender Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Stratifizierter Log-Rank Test mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ – 6 Monate medianes PFS für den Arm Placebo+Vemurafenib – 11 Monate medianes PFS für Arm Cobimetinib+Vemurafenib – Anlaufzeit von 9 Monaten für die Aufnahmen von bis zu 65 Patienten pro Monat erreicht wurden, anschließend einen gesamten Einschlusszeitraum von ca. 14 Monaten – 5% Abbrecherquote – Keine Interimanalyse des PFS <p>Die abschließende Analyse des primären Endpunktes PFS wurde durchgeführt, sobald ca. 206 PFS-Ereignisse eingetreten waren. Diese Anzahl an Ereignissen liefert eine Power von 95%, um eine Verbesserung des medianen PFS von 6 Monaten im Arm Placebo+Vemurafenib auf 11 Monaten im Arm Cobimetinib+Vemurafenib festzustellen (entspricht einem HR von 0,55 und einem minimal nachweisbaren Unterschied von 0,76).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für den primären Endpunkt wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.</p> <p>Für den sekundären Endpunkt OS wurden drei Analysen geplant (zwei Interimanalysen und eine finale Analyse):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Die erste Interimanalyse wird zum Zeitpunkt der primären PFS-Analyse durchgeführt. – Eine zweite Interimanalyse des OS ist nach dem Auftreten von 256 Todesfällen geplant (voraussichtlich etwa 27 Monate nach der ersten Visite des ersten Patienten). – Die finale Analyse des OS wird nach ca. 385 Todesfällen durchgeführt (voraussichtlich etwa 27 Monate nach der ersten Visite des ersten Patienten). <p>Nachdem 10% der Patienten zwei Zyklen der Studienbehandlung erhalten hatten, wurde eine entblindete Zwischenanalyse der Sicherheit von einem Independent Data Coordinating Center durchgeführt; die Zwischenanalyse beinhaltete unerwünschte Ereignisse und EKG-Daten.</p> <p>Nach einer Überarbeitung des Plans für die finale Analyse (Amendment SAP: 23. Februar 2015), wurde die finale OS-Analyse auf den Zeitpunkt, wenn 250 Ereignisse eingetreten sind, gelegt und auf eine zweite Interimanalyse verzichtet. Bei Eintreten von 250 Ereignissen wurde mit einer Power von ca. 80% gerechnet, um eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 15 Monaten im Placebo+Vemurafenib-Arm auf 21,4 Monate im Cobimetinib+Vemurafenib-Arm zu erkennen (entsprechend einem HR von 0,70).</p> <p>Es gab somit nur eine Interimanalyse und eine finale Analyse für den Endpunkt OS</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Randomisierung mittels eines Interactive Response-Systems
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die permutierte Block-Randomisierung erfolgte mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 und wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Geografische Region (Nordamerika, Europa, Australien/ Neuseeland/ Andere) – Metastatische Einteilung (nicht-resektables Stadium IIIc, M1a und M1b; oder M1c)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung mittels eines Interactive-Response-Systems mit Zuteilungsverhältnis 1:1.
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?	k.A.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Prüfärzte, Patienten und Sponsoren waren verblindet.</p> <p>Behandlungscodes sollten nur in Notfällen aufgehoben werden.</p> <p>Der Prüfärzte sollte vorzeitige Entblindungen dokumentieren und Erklärungen liefern (z. B. unbeabsichtigte Entblindung, Entblindung aufgrund eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses).</p> <p>Einzelne Behandlungscodes konnten, mit Hilfe des Interactive-Response-Systems, nur in Notfällen (wenn die Sicherheit eines Patienten gefährdet war) aufgehoben werden.</p> <p>Patienten und Prüfärzte blieben bezüglich der Studienmedikation verblindet, außer, wenn das Data Safety Monitoring Board die Entblindung vorschlug.</p> <p>Vorzeitige Entblindung musste genau dokumentiert werden. Im Falle unerwarteter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, welche von den Prüfärzten mit der Behandlung in Verbindung gebracht wurden, hatte Roche Zugang zum Behandlungscode, um umgehend das Gesundheitsamt zu informieren.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo-Tabletten wurden mit der gleichen Größe, Form und Farbe wie die Cobimetinib-Tabletten hergestellt und enthielten die gleichen sonstigen inaktiven Bestandteile wie die aktive Formulierung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Analysepopulation</p> <p><u>Intention-to-Treat-Population</u></p> <p>Alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, ob sie die Studienbehandlung erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der durch die</p>

		<p>Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p><u>Safety-Population</u> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation.</p> <p><u>Pharmakokinetik-Population</u> Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und valide Pharmakokinetik-Messungen aufweisen (adäquat dokumentierte Zeitpunkte der Dosierung und der Pharmakokinetik-Proben). Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Medikation. Die Pharmakokinetik-Population variiert zu bestimmten Zeitpunkten, basierend auf der Verfügbarkeit der Ergebnisse zu den Zeitpunkten der bestätigten Dosierung und Pharmakokinetik-Messungen.</p> <p><u>PRO-Population</u> Alle Patienten, die einen Baseline-Wert und mindestens einen Wert nach Baseline aufweisen. Die Analyse erfolgte entsprechend der durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe.</p> <p>Fehlende Werte</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das PFS für Patienten, die keinen Wert nach Baseline hatten und bei denen kein Ereignis eintrat, wurde am Tag der Randomisierung zensiert. - Die Überlebenszeit für Patienten ohne Werte nach Baseline wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. - Hinsichtlich der ORR wurden randomisierte Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbewertung durchgeführt wurde, als Non-Responder gewertet. - Bei der Analyse von EORTC QLQ-C30 und EQ-5D Scores wurden fehlende Werte nicht imputiert. <p>Wirksamkeitsanalyse</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u> PFS definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten Krankheitsprogression (gemäß Prüfarzt-Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem was früher eintrat. Das PFS von Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Krankheitsprogression aufwiesen oder verstorben sind, wurde zensiert zum Zeitpunkt der letzten verwertbaren Tumorbewertung. Das PFS von Patienten, die nach Baseline keine</p>
--	--	--

		<p>Tumorbeurteilung aufwiesen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Dauer des PFS war der Zeitpunkt des Ereignisses oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierter Log-Rank Test für die beiden Behandlungsarme mit zweiseitigem Signifikanzniveau von 0,05 • Berechnung des HR mit einem nach geografischer Region und metastatischer Einteilung stratifizierten Cox-Modell und zweiseitigen 95% KI • Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane PFS der beiden Behandlungsarme und Kaplan-Meier-Kurven <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS, definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod durch jegliche Ursache. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben waren, wurde zensiert zum letzten bekannten Zeitpunkt vor der Analyse, an welchem der Patient nachweislich am Leben war. Die Gesamtüberlebenszeit von Patienten, zu denen nach Baseline keine Überlebensdaten vorlagen, wurde auf den Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Dauer des OS war der Zeitpunkt des Todes oder des Zensierungszeitpunktes minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Es waren zwei Interimanalysen geplant. Die erste zum Zeitpunkt der finalen PFS Analyse, die zweite sobald 256 Ereignisse eingetreten sind (voraussichtlich etwa 27 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten). Die finale Analyse des OS sollte nach ca. 385 Todesfällen durchgeführt werden. Die schnelle Entwicklung anderer potenziell effektiver Behandlungen für Patienten mit metastasiertem Melanom bietet mehr Therapieoptionen für Patienten nach einer Krankheitsprogression. Dies stellt einen potenziellen Confounder für den Nutzen der Behandlung mit Cobimetinib+Vemurafenib auf die geplante finale OS-Analyse dar. Um diesen potenziellen Einfluss so gering wie möglich zu halten und trotzdem eine statistisch robuste Auswertung zum OS Nutzen von Cobimetinib+Vemurafenib durchführen zu können, wurde die geplante Protokoll-definierte OS-Analyse überarbeitet (Amendment SAP: 23. Februar 2015). Der überarbeitete Plan sieht, vor die finale OS-
--	--	--

		<p>Analyse nach 250 Ereignissen durchzuführen und auf eine zweite Interimanalyse zu verzichten. Bei Eintreten von 250 Ereignissen wurde mit einer Power von ca. 80% gerechnet, um eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 15 Monaten im Placebo+Vemurafenib-Arm und auf 21,4 Monate im Cobimetinib+Vemurafenib-Arm zu erkennen (entsprechend einem HR von 0,70). Der Gesamtfehler 1. Art wird durch die Lan-DeMets Implementierung der O'Brien und Fleming Funktion kontrolliert, mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05. Der Behandlungsunterschied wurde mit einem stratifizierten Log-Rank Test untersucht. Zur Analyse des HR und des zugehörigen 95% KI wurde eine stratifizierte Cox-Regression durchgeführt. Außerdem wurde der Kaplan-Meier-Schätzer für das mediane OS der beiden Behandlungsarme berechnet und die Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: BORR, definiert als CR oder PR mittels RECIST v1.1. Die BORR wurde bestimmt durch zwei aufeinanderfolgende Untersuchungen durch den Prüfarzt, die im Abstand von mindestens 4 Wochen durchgeführt wurden. Im Falle einer SD, mussten die Messungen mindestens einmal nach Randomisierung in einem Intervall von mindestens 6 Wochen den Kriterien einer SD entsprechen. Auswertbare Patienten, die diesen Kriterien nicht entsprachen wurden als Non-Responder gewertet. Dies schloss auch Patienten ein, die keine Studienbehandlung erhalten haben und behandelte Patienten, für die nach Baseline keine Tumorbeurteilung durchgeführt wurde. <p>Die DOR wurde nur für die Patienten berechnet, die ein PR oder CR aufwiesen. Sie ist definiert als Zeit zwischen dem ersten Auftreten eines nachgewiesenen bestätigten Ansprechens und einer Krankheitsprogression (Prüfarzt Einschätzung mittels RECIST v1.1) oder dem Tod durch jegliche Ursachen. Für Patienten, die noch am Leben waren und nach dem Erreichen eines Ansprechens keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurde die DOR auf den Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Datenschnitt zensiert. Es wurden die Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane DOR der beiden Behandlungsarme berechnet und die 95% KI</p> <p>TTR, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem ersten CR oder PR.</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hierfür wurden nur deskriptive Statistiken dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS bewertet durch IRF, definiert und analysiert wie der primäre Endpunkt PFS <p>PRO</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten. Der EORTC QLQ-C30 wurde für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufwiesen, so dass ein Score berechenbar ist. Die Ergebnisse der EORTC QLQ-C30 Scores zur Baseline und die Veränderung des Scores ab Baseline wurden deskriptiv dargestellt. - Der EQ-5D ist ein patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Er wurde für Patienten evaluiert, die mindestens einen Wert zu und nach Baseline aufwiesen, so dass ein Score berechenbar ist. Die Ergebnisse sind Teil eines separaten Berichts. <p>Deskriptive Analysen beinhalten bei stetigen Daten den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median, das Maximum und Minimum und die Anzahl der Patienten. Bei diskreten Daten werden die Anzahl der Patienten, die Häufigkeiten und Prozentzahlen dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Sensitivitätsanalyse</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-stratifizierte Analyse (Log-Rank Test und HR mit einem Cox-Modell) - Zensierung für nicht Protokoll-konforme onkologische Behandlung, d. h. Patienten mit Progression oder Tod welche eine nicht Protokoll-konforme onkologische Behandlung erhalten haben, wurden zur letzten Tumorbeurteilung bevor sie eine nicht Protokoll-konforme onkologische Behandlung erhalten haben, zensiert; stratifizierte und nicht-stratifizierte Analyse - Zensierung für fehlende Studienbesuche d. h. Patienten, die zu mindestens zwei Untersuchungen vor dem Ereignis fehlende Werte aufwiesen, wurden bei der letzten

		<p>Tumorbeurteilung zensiert; stratifizierte und nicht-stratifizierte Analyse</p> <p><u>Gesamtüberleben (OS)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Nicht-stratifizierte Analyse (Log-Rank Test und HR mit einem Cox-Modell) - Zensierung für anschließende onkologische Behandlung, d. h. die Überlebenszeiten von Patienten, die nach der gemäß Randomisierung zugewiesenen Behandlung eine andere onkologische Behandlung begonnen haben, wurden durch einen intervallähnlichen Effekt imputiert; stratifizierte und nicht stratifizierte Analyse <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Für das PFS und das OS wurden Subgruppenanalysen geplant und durchgeführt. Einige der Subgruppenanalysen waren aufgrund der kleinen Fallzahl nur explorativ. Die Subgruppenanalyse erfolgte für folgende Gruppen, war jedoch nicht beschränkt auf diese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Krankheitsstatus (IIIC, M1a, M1b, M1c) - Alter (≤ 65 Jahre, > 65 Jahre) - Ethnie (weiß, nicht-weiß) - Geschlecht (weiblich, männlich) - Geografische Region (Nord Amerika, Europa, Australien/ Neuseeland) - ECOG-PS zum Zeitpunkt der Randomisierung (0, 1) - LDH (erhöht, normal) - Hirnmetastasen (ja, nein) - Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (< 6 Monate, ≥ 6 Monate) - Vorherige adjuvante Therapie (ja, nein) - BRAF-Mutationsstatus (V600E, V600K) <p>Es wurden für das PFS und das OS die Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Zeit bis zum Ereignis und die HR mit einem Cox-Modell berechnet.</p> <p>Geplant waren außerdem Subgruppendarstellungen für die Sicherheit, (Alter, Geschlecht und Ethnie).</p> <p>Tatsächlich wurde auf die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung verzichtet, da diese Information auf dem Electronic Case Report Form nicht gesammelt wurde.</p> <p>Es wurden im Rahmen der Interimanalyse Ergebnisse zu der BORR gemäß IRF Einschätzung inklusive Subgruppenanalysen (Grad der Metastasierung, Alter, Ethnie, Geschlecht, geografische Region, ECOG-PS, LDH, Hirnmetastasen, Zeit zwischen Krankheitsdiagnose und Metastasen, vorherige adjuvante Therapie, BRAF-Mutationsstatus) und Subgruppenanalysen</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		für die Sicherheit (Alter, Ethnie, BRAF-Mutationsstatus) 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	<u>Placebo+Vemurafenib:</u> a) 248 b) 247 c) 248 <u>Cobimetinib+Vemurafenib:</u> a) 247 b) 246 c) 247
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart (Abbildung 4-112).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening erster Patient: 08. Januar 2013 Datenschnitt: 09. Mai 2014
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

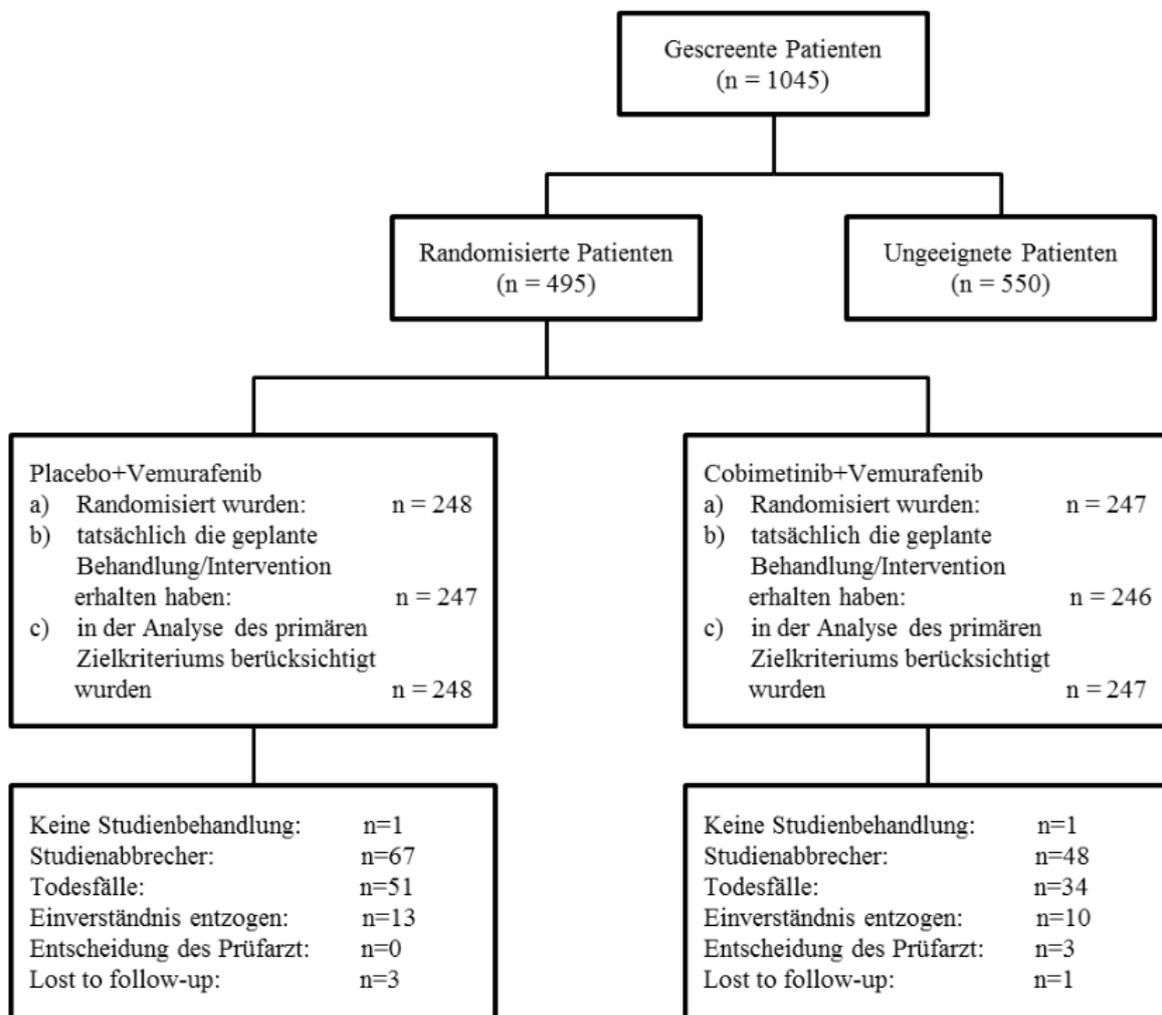


Abbildung 4-112: Flowchart für die coBRIM-Studie (GO28141) (Quelle: Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25])

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 4-146 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die COLUMBUS-Studie

Studie: **COLUMBUS (NCT01909453)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Array BioPharma Inc. (2017). Clinical Study Report: A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. Studienbericht der Studie CMEK162B2301.	Studienbericht COLUMBUS [35]
Array BioPharma Inc. (2018). Clinical Study Report Addendum: A 2-part Phase III Randomized, Open-label, Multicenter Study of LGX818 plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. Studienbericht der Studie CMEK162B2301.	Studienbericht COLUMBUS [36]
Studienprotokoll der Studie	Studienprotokoll COLUMBUS
Statistischer Analyseplan der Studie	SAP COLUMBUS

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

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

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie COLUMBUS wird als niedrig bewertet, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Außerdem gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das offene Studiendesign führt nicht grundsätzlich zu einer Herabstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene, es wird aber bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt werden.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Da zur Erhebung des Endpunkts jedoch objektive Kriterien herangezogen wurden, ist das Verzerrungspotenzial als gering einzuschätzen. Außerdem hat eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Da generell anzunehmen ist, dass ein objektiver Endpunkt wie das Gesamtüberleben durch ein offenes Studiendesign wenig beeinflusst wird, ist das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Für das zentrale Review des PFS liegt eine Verblindung des Endpunkterhebers vor, da die Auswertung durch verblindete, unabhängige Gutachter (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) erfolgt. Die Prüfarzt-beurteilte Bewertung (lokales Review) wird als Sensitivitätsanalyse eingesetzt. Für den indirekten Vergleich werden die Ergebnisse des lokalen Reviews für COLUMBUS verwendet.

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:

Da der Endpunkt durch *a priori* definierte, objektive Kriterien ermittelt wurde, ist das Verzerrungspotenzial trotz der fehlenden Verblindung im lokalen Review als niedrig zu bewerten. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden und es konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.
Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Tumoransprechen - Gesamtansprechrage**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch verblindete, unabhängige Gutachter im zentralen Review (*Blinded Independent Review Committee, BIRC*) ausgewertet. Die Prüfarzt-beurteilte Bewertung wird als Sensitivitätsanalyse eingesetzt.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand *a priori* definierter, objektiver Kriterien durch ein zentrales Review (BIRC). Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Tumoransprechen - Dauer des Ansprechens**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch verblindete, unabhängige Gutachter im zentralen Review (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) ausgewertet. Die Prüfarzt-beurteilte Bewertung wird als Sensitivitätsanalyse eingesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde für ORR adäquat umgesetzt. DOR und TTR basieren auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie, sodass eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht möglich ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand *a priori* definierter, objektiver Kriterien durch ein zentrales Review (BIRC). Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Tumorsprechen - Zeit bis zum Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt wird durch verblindete, unabhängige Gutachter im zentralen Review (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC) ausgewertet. Die Prüfarzt-beurteilte Bewertung wird als Sensitivitätsanalyse eingesetzt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Das ITT-Prinzip wurde für ORR adäquat umgesetzt. DOR und TTR basieren auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie, sodass eine Umsetzung des ITT-Prinzips nicht möglich ist.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte anhand *a priori* definierter, objektiver Kriterien durch ein zentrales Review (BIRC). Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden. Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

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:

Die Auswertung der einzelnen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr *post hoc* geplant und durchgeführt. Ziel dieser *post hoc*-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können **ja** **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Dadurch ist das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte als hoch einzuschätzen. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; *obligate* Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

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:

Die separate Auswertung der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr *post hoc* geplant und durchgeführt. Ziel dieser *post hoc*-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Dadurch ist das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte als hoch einzuschätzen. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Morbidität (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

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:

Die separate Auswertung des EQ-5D VAS war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr *post hoc* geplant und durchgeführt. Ziel dieser *post hoc*-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten, Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Dadurch ist das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte als hoch einzuschätzen. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Veränderung des ECOG-PS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Da zur Erhebung des ECOG-PS objektive Kriterien eingesetzt werden, kann das Verzerrungspotenzial trotz der fehlenden Verblindung als niedrig eingestuft werden. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden und es bestehen keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-M)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

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:

Die Auswertung des gesamten Fragebogens war im statistischen Analyseplan der Studie nicht vorgesehen. Die Analyse wurde vielmehr *post hoc* geplant und durchgeführt. Ziel dieser *post hoc*-Analyse ist es, eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten, Endpunkt zu ermöglichen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Dadurch ist das Verzerrungspotenzial für patientenberichtete Endpunkte als hoch einzuschätzen. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden.

Es bestehen insofern Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung, als dass der vorliegende Endpunkt nicht prospektiv vor Durchführung der Studie geplant war. Planung und Durchführung des Endpunkts sollen eine Aussage zu diesem vom G-BA als patientenrelevant erachteten, aber nicht prospektiv geplanten, Endpunkt ermöglichen. Letztlich kann eine tatsächliche ergebnisabhängige Berichterstattung damit ausgeschlossen werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit - Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfer praktisch nicht möglich gewesen.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Obwohl unerwünschte Ereignisse überwiegend patientenberichtet sind, wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt, da es sich in der Regel um objektivierbare Ereignisse handelt. Eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hat stattgefunden.

Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als niedrig anzusehen.

Endpunkt: Verträglichkeit - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie. Aufgrund der charakteristischen und zum Zeitpunkt des Studienbeginns bekannten Toxizitäten von MEK-Inhibitoren wäre eine Verblindung der Patienten und Prüfarzte praktisch nicht möglich gewesen.

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:

Die Auswertung des Endpunktes erfolgte unverblindet, da aufgrund der charakteristischen Toxizitäten von MEK-Inhibitoren eine Verblindung in der Praxis nicht möglich ist. Dadurch ist das Verzerrungspotenzial hier als hoch einzuschätzen. Es hat eine adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips hatte stattgefunden.

Weiterhin konnten keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung des Endpunktes oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte beobachtet werden.

Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte wurden nicht beobachtet.

Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt ist somit als hoch anzusehen.

Tabelle 4-147 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die coBRIM-Studie

Studie: coBRIM (GO28141)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Roche Pharma AG (2015): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV - Cobimetinib (Cotellic®) - Modul 4. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1253/2015-11-26_Modul4_Cobimetinib.pdf .	Nutzendossier Cobimetinib Modul 4 [25]

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:

Bei der Studie GO28141 (coBRIM) handelt es sich um eine randomisierte Studie.

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:

Prüfärzte, Patienten und das Sponsor-Personal waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Prüfärzte, Patienten und das Sponsor-Personal waren gegenüber der Gruppenzugehörigkeit der Patienten verblindet.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:
Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Tumoransprechen (Gesamtansprechrates [ORR] und Dauer des Ansprechens [DOR])**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

Das ITT-Prinzip wurde bei der ORR adäquat umgesetzt. Da die DOR auf einer konditional verteilten Teilpopulation der Studie basiert, kann das ITT-Prinzip bei diesen Betrachtungen nicht umgesetzt werden. Da die Selektion vom Tumorsprechen abhängig und somit nicht steuerbar war und diese Endpunkte in Zusammenhang mit der ORR betrachtet werden, sind die Analysen dennoch valide. Die inadäquate Umsetzung des ITT-Prinzips bei DOR führt somit nicht zu einem erhöhten Verzerrungspotenzial für den gesamten Endpunkt Tumorsprechen.

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:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Endpunkt: Symptomatik anhand der Items des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

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:

Zwar wurden die Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.

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:

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial wird – der Einschätzung des IQWiG folgend – aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten als hoch eingestuft [48].

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die Endpunkterheber waren verblindet.**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Zwar wurden die Responderanalysen für den EORTC QLQ-C30 nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen.**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Das Verzerrungspotenzial wird – der Einschätzung des IQWiG folgend – aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten als hoch eingestuft [48].

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung erfolgte durch die Safety-Population als „as treated“. D. h. sowohl die Analysen der Zeit bis zum ersten Ereignis als auch die Analysen zu den rohen Inzidenzen werden basierend auf allen Patienten aus der Safety-Population durchgeführt. Für den Datenschnitt am 09. Mai 2014 wurden sieben Patienten aus dem Plc+Vem-Arm fälschlicherweise dem Cobi+Vem-Arm zugeordnet. Da der Anteil der Patienten jedoch gering ist und dies im Datenschnitt am 19. September 2014 entsprechend der korrekten Gruppenzuteilung durchgeführt wurde, wird hier nicht von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Zwar wurde nur ein Teil der unerwünschten Ereignisse von Interesse als solche präspezifiziert, jedoch wurden im Laufe der Studie weitere unerwünschte Ereignisse aufgrund ihrer Häufigkeit oder ihres Zusammenhangs mit einer Wirkstoffklasse betrachtet. Da dies eine übliche Vorgehensweise ist, ist nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auszugehen.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hochBegründung für die Einstufung:

Es wurden keine Punkte identifiziert, die für ein erhöhtes Verzerrungspotenzial des Endpunktes sprechen. Somit wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
