

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Binimetinib (Mektovi[®])

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 4 C

*Kombinationstherapie mit Encorafenib zur Behandlung
erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC
mit einer BRAF-V600E-Mutation*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 23.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	19
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	20
4.2 Methodik	31
4.2.1 Fragestellung	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	33
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	38
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	39
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	54
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	57
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	67

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	69
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	69
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	69
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	69
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	70
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	70
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	72
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	72
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	73
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	74
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	75
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	75
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	75
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	76
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	81
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	83
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	84
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	86
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	86
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	106
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.2	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	112
4.3.2.3.3.3	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	116
4.3.2.3.3.4	Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	160
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	161
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	162
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	162
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	162
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	171
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	171
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	171

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	171
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	171
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	172
4.6	Referenzliste.....	173
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		179
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		190
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		194
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		195
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		221
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien für Encorafenib/Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation [1, 2]	21
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	23
Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	24
Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	24
Tabelle 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	25
Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	26
Tabelle 4-7: Zweckmäßige Vergleichstherapien für Encorafenib/Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation [1, 2]	32
Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien zu Encorafenib/Binimetinib	33
Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung von weiteren Untersuchungen zu Encorafenib/Binimetinib	34
Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	54
Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	54
Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	57
Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	58
Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	59
Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	68
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	68
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	70
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	70
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	71
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	71
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	73
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	74
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	74
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	74
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	77
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	81
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	84
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	85

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib.....	86
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	88
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	91
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen: Patientencharakteristika aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	91
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen: BRAF-Status (lokale Tests) aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	93
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheits- und Patientenmerkmale aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib.....	94
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene systemische Krebstherapien (alle Stadien) aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib.....	95
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene systemische Krebstherapie bei metastasierter Erkrankung (2L+) aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	96
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene systemische Krebstherapie bei metastasierter Erkrankung (2L+) nach ATC-Klassifikation und bevorzugter Bezeichnung aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib.....	99
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene Strahlentherapie zur Krebsbehandlung aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib.....	100
Tabelle 4-48: Übersicht zu Studienzeiten aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	104
Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	106
Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	107
Tabelle 4-51: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	108
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	109
Tabelle 4-54: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ – weitere Untersuchungen	112
Tabelle 4-55: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	113

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	113
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	114
Tabelle 4-58: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-59: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	117
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	118
Tabelle 4-61: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen.....	121
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	122
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	123
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	124
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	124
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	125
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	126
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	127
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	129
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten.....	130

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	130
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+.....	131
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten.....	131
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	132
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+.....	132
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	132
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	133
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	134
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	134
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	135
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	135
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten.....	136
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	137
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+.....	137

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten.....	138
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	139
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+.....	139
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	140
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	140
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	141
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	141
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	142
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	143
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	144
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	144
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	145
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	145
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	146

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	147
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	148
Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten.....	149
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	149
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+.....	150
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten.....	151
Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	152
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+.....	153
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	154
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	154
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	155
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	155
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L	156

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	156
Tabelle 4-113: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	165
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	166
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	166
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	166
Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib.....	168
Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	171
Tabelle 4-119 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der MEDLINE®-Datenbank - RCT	180
Tabelle 4-120 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der EMBASE®-Datenbank - RCT.....	182
Tabelle 4-121 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank - RCT	184
Tabelle 4-122 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der MEDLINE®-Datenbank – weitere Untersuchungen.....	185
Tabelle 4-123 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der EMBASE®-Datenbank – weitere Untersuchungen.....	187
Tabelle 4-124 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-125 (Anhang): Suche im Studienregister <i>ClinicalTrials.gov</i> - RCT.....	190
Tabelle 4-126 (Anhang): Suche im Studienregister <i>EU Clinical Trials Register</i> - RCT.....	191
Tabelle 4-127 (Anhang): Suche im Studienregister <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> - RCT.....	191
Tabelle 4-128 (Anhang): Suche im Studienregister <i>ClinicalTrials.gov</i> – weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-129 (Anhang): Suche im Studienregister <i>EU Clinical Trials Register</i> – weitere Untersuchungen.....	192
Tabelle 4-130 (Anhang): Suche im Studienregister <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> – weitere Untersuchungen.....	193

Tabelle 4-131 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) – weitere Untersuchungen.....	194
Tabelle 4-132 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT	195
Tabelle 4-133 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen	208
Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PHAROS	222
Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	233

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	56
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	66
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib	82
Abbildung 4: Studiendesign PHAROS (NCT03915951); basierend auf [59]	101
Abbildung 5: KM-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten	109
Abbildung 6: KM-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L.....	110
Abbildung 7: KM-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+	110
Abbildung 8: KM-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - alle Patienten	114
Abbildung 9: KM-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 1L	115
Abbildung 10: KM-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 2L+	115
Abbildung 11: KM-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - alle Patienten	119
Abbildung 12: KM-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 1L	119
Abbildung 13: KM-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 2L+	120
Abbildung 14: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie PHAROS – Datenschnitt vom 19.07.2023	231

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
1L	Erste Linie / Erstlinienbehandlung
2L+	Nach der ersten Linie / nach Erstlinienbehandlung / ab der zweiten Linie
A	Ausschlusskriterium
Abs.	Absatz
AE	Adverse event (Unerwünschtes Ereignis)
AESI	Adverse event of special interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastic lymphoma kinase (Anaplastische Lymphomkinase)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
β-HCG	Beta-Untereinheit humanes Choriongonadotropin
BOR	Best overall response (Bestes Gesamtansprechen)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B
BRAF-V600	Substitution von Valin in Codon 600 des BRAF-Gens
BRAF-V600D- Mutation	Substitution von Valin durch Asparaginsäure in Codon 600 des BRAF-Gens
BRAF-V600E- Mutation	Substitution von Valin durch Glutaminsäure in Codon 600 des BRAF-Gens
BRAF-V600K- Mutation	Substitution von Valin durch Lysin in Codon 600 des BRAF-Gens
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete response (Vollständiges Ansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
ctDNA	Circulating tumor DNA (Zirkulierende Tumor-DNA)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse)
CTD	Common technical document
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Duration of response (Dauer des Ansprechens)
E	Einschlusskriterium
ECOG (-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (-Performance Status)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
EOT	End of treatment (Ende der Behandlung)
ERK	Extracellular signal-regulated kinase (Extrazellulär signalregulierte Kinase)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration (Amerikanische Zulassungsbehörde)
FFPE	Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICI	Immuncheckpoint-Inhibitor
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFCT	Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee (Unabhängiges Reviewkomitee)
IRR	Independent radiology review (Unabhängige radiologische Bewertung)
ITT	Intention-to-treat
Kap.	Kapitel
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KM	Kaplan-Meier
MAPK	Mitogen-activated protein kinase (Mitogen-aktivierte Proteinkinase)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
MEK	MAPK/ERK-Kinase
MTC	Mixed treatment comparison
MUGA	Multigated acquisition (Radionuklid-Ventrikulographie)
n	Gruppengröße Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Gesamtzahl an Patienten
NCI	National Cancer Institute
n. e.	Nicht erreicht
NGS	Next generation sequencing
NSCLC	Non-small cell lung cancer (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom)
ORR	Objective response rate (Objektive Ansprechrate)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
p. o.	Per os (Über den Mund)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Ketten-Reaktion)
PD	Progressive disease (Progression)
PD-1	Programmed cell death protein-1
PD-L1	Programmed cell death protein ligand-1
PFS	Progression-free survival (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PR	Partial response (Teilansprechen)

Abkürzung	Bedeutung
PT	Preferred term (Bevorzugte Bezeichnung)
RCT	Randomized controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
ROS	Reactive oxygen species
SAESI	Serious adverse event of special interest (Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
SAP	Statistical analysis plan (Statistischer Analyseplan)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type-2 (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom-Coronavirus-2)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB (V)	Sozialgesetzbuch (V)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	System organ class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate threshold effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-emergent adverse event (Unter Therapie auftretendes unerwünschtes Ereignis)
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event (Unter Therapie auftretendes, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TLF	Tables, listings, and figures
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal (Obere Normwertgrenze)

Abkürzung	Bedeutung
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.

Hintergrund

Der Wirkstoff Binimetinib (Mektovi[®]) wurde am 15.10.2018 erstmals in der LAUER-TAXE[®] gelistet. In Kombination mit Encorafenib erhielt er am 20.09.2018 die Zulassung für die Behandlung von erwachsenen Patienten¹ mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (*rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B* mit einer Substitution von Valin in Codon 600).

Am 29.08.2024 erhielt die Pierre Fabre Pharma GmbH (im Folgenden: PIERRE FABRE) die Zulassung für ein weiteres Anwendungsgebiet: Binimetinib in Kombination mit Encorafenib kann nun auch angewendet werden bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (*non-small cell lung carcinoma* [NSCLC]) mit einer BRAF-V600E-Mutation.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib (im Folgenden: Encorafenib/Binimetinib) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation anhand der besten verfügbaren Evidenz auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Sicherheit zu bewerten. Die Bewertung erfolgt für die neue Zulassungspopulation unter Berücksichtigung der folgenden beiden Teilpopulationen:

- Erstlinienbehandlung (1L) und
- nach Erstlinienbehandlung (2L+).

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) in der 1L und 2L+ wurden am 02.03.2023 und 12.10.2023 Beratungsgespräche beim G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) durchgeführt.

Der G-BA hat unter Berücksichtigung des PD-L1-Status (*programmed cell death protein ligand-1*) für die 1L und 2L+ die folgenden ZVT bestimmt:

¹ Sämtliche Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

Tabelle 4-1: Zweckmäßige Vergleichstherapien für Encorafenib/Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation [1, 2]

NSCLC mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und BRAF-V600E-Mutation	NSCLC mit PD-L1-Expression < 50 % und BRAF-V600E-Mutation
Erstlinienbehandlung (1L)	
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	
Pembrolizumab als Monotherapie	
Atezolizumab als Monotherapie	Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)
Cemiplimab als Monotherapie	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	
BRAF: <i>rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B</i> ; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>	

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird im Folgenden keine Unterteilung der Patienten nach PD-L1-Expression in der 1L unternommen. Eine Bestimmung der PD-L1-Expression wurde in der zur Bewertung herangezogenen Studie nicht durchgeführt und konnte auch nachträglich nicht realisiert werden. Für die 2L+ stellt die Kombination aus Dabrafenib/Trametinib die alleinige ZVT dar, da die aufeinanderfolgende Gabe zweier BRAF/MEK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)-gerichteter Therapiekombinationen („*Rechallenge*“) aktuell nicht indiziert ist.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib wurden umfassende systematische Suchen in Studienregistern und bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von PIERRE FABRE durchgeführten Studien sowie Studien, an welchen PIERRE FABRE finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft.

Mit dem vorliegenden Dossier werden die Nachweise der besten verfügbaren Evidenzstufe eingereicht, d. h. die Evidenz aus der einarmigen Zulassungsstudie PHAROS (NCT03915951).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für randomisierte kontrollierte Studien (*randomized controlled trials* [RCT]) und weitere Untersuchungen sind in Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Phase-II-Studie wurde das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse anhand der Vorgaben des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der Verfahrensordnung beurteilt.

Die Analyse der Daten für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte mit Datenschnitt zum 19.07.2023. Aus Gründen der Transparenz wurde zusätzlich der Datenschnitt vom 01.04.2024 (Verfügbarkeit der *tables, listings, and figures* [TLF] am 02.07.2024) in Modul 5 abgelegt.

Für dichotome Endpunkte wie die objektive Ansprechrate (*objective response rate* [ORR]) und Sicherheitsendpunkte wurden die 95 %-Konfidenzintervalle (KI) angegeben. Gesamtüberleben (*overall survival* [OS]), Dauer des Ansprechens (*duration of response* [DOR]) und progressionsfreies Überleben (*progression-free survival* [PFS]) wurden anhand der medianen Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses, dem 95 %-KI nach der Methode von Brookmeyer und Crowley [3] sowie mit Hilfe von Kaplan-Meier-Kurven auf der Grundlage des *independent radiology review* (unabhängige radiologische Bewertung [IRR]) dargestellt. Neben der Beurteilung der Endpunkte auf Ebene der Zulassungspopulation erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die 1L und 2L+. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgte gemäß § 35 Absatz 1b Satz 1 bis 5 SGB V.

Für Encorafenib/Binimetinib liegen – wie auch für viele der vom G-BA benannten möglichen Vergleichstherapien wie Dabrafenib/Trametinib – für diese Indikation keine Studien mit einem Kontrollarm, weder aktiv- noch placebokontrolliert, vor. Somit war die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht möglich. Da nicht-adjustierte indirekte Vergleiche im IQWiG-Methodenpapier grundsätzlich abgelehnt werden [4], wird auf die Darstellung eines indirekten Vergleiches im vorliegenden Modul verzichtet.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib für die neue Indikation „fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation“ erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie PHAROS, die derzeit an 48 Studienzentren in 5 Ländern der Regionen USA, Südkorea und Europa durchgeführt wird. Der erste Patient wurde am 04.06.2019 eingeschlossen; das Studienende ist für den 31.12.2024 geplant [5]. In der einarmigen Phase-II-Studie erhalten 98 erwachsene Patienten in der 1L (N=59) oder 2L+ (N=39) während der 28-tägigen Behandlungsdauer je Zyklus einmal täglich Encorafenib in einer Dosis von 450 mg und zweimal täglich Binimetinib in einer Dosis von 45 mg.

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19.07.2023 betrug die mediane Beobachtungsdauer der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation in der PHAROS-Studie 24,8 Monate. Für Patienten in der Erstlinienbehandlung lag sie bei 26,6 Monaten und für Patienten ab der zweiten Therapielinie bei 15,2 Monaten (Tabelle 4-48).

Der Median für das Gesamtüberleben wurde bei Patienten in der Erstlinie nicht erreicht (n. e.) (95 %-KI [26,7; n. e.]; Monate). Bei Patienten nach Erstlinienbehandlung betrug er 30,3 Monate (95 %-KI [14,1; n. e.]) (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensurierung n (%)	Überlebenszeit (Monate) Median [95 %-KI]
Gesamtüberleben (OS) - alle Patienten – n (%)			
98	39 (39,8 %)	59 (60,2 %)	n. e. [26,7; n. e.]
Gesamtüberleben (OS) - Erstlinienbehandlung (1L) – n (%)			
59	22 (37,3 %)	37 (62,7 %)	n. e. [26,7; n. e.]
Gesamtüberleben (OS) – nach Erstlinienbehandlung (2L+) – n (%)			
39	17 (43,6 %)	22 (56,4 %)	30,3 [14,1; n. e.]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Mediane und 95 %-KI wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.2.14 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. e.: nicht erreicht			

Morbidität

In der PHAROS-Studie konnte in der 1L gemäß IRR eine hohe objektive Ansprechrate von 74,6 % (44/59 Patienten; 95 %-KI [61,6; 85,0]) verzeichnet werden (Tabelle 4-3). Die mediane Ansprechdauer betrug bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen 40,0 Monate (95 %-KI [23,1; n. e.]) (Tabelle 4-4).

In der 2L+ betrug die ORR gemäß IRR 46,2 % (18/39 Patienten; 95 %-KI [30,1; 62,8]) (Tabelle 4-3). Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 16,7 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]) (Tabelle 4-4).

In der Erstlinienbehandlung traten bei 45,8 % der Patienten (27/59 Patienten) ein Fortschreiten der Krankheit oder Tod jedweder Ursache ein. Das PFS nach IRR betrug im Median 24,9 Monate (95 %-KI [15,7; 44,0]) (Tabelle 4-5).

Das mediane progressionsfreie Überleben der Patienten in der 2L+ betrug gemäß IRR 9,3 Monate (95 %-KI [6,2; 24,8]) (Tabelle 4-5).

Tabelle 4-3: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
62/98	63,3 [52,9; 72,8]	44/59	74,6 [61,6; 85,0]	18/39	46,2 [30,1; 62,8]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabellen 14.2.1 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten					

Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI]
Alle Patienten			
62	25 (40,3 %)	37 (59,7 %)	40,0 [16,7; n. e.]
Erstlinienbehandlung (1L)			
44	17 (38,6 %)	27 (61,4 %)	40,0 [23,1; n. e.]
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)			
18	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)	16,7 [7,4; n. e.]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population, beschränkt auf Patienten mit bestätigten Ansprechen. Mediane und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet [3]. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabelle 14.2.8 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. e.: nicht erreicht			

Tabelle 4-5: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Überlebenszeit (Monate) Median [95 %-KI]
Alle Patienten			
98	47 (48,0 %)	51 (52,0 %)	19,5 [9,3; 41,8]
Erstlinienbehandlung (1L)			
59	27 (45,8 %)	32 (54,2 %)	24,9 [15,7; 44,0]
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)			
39	20 (51,3 %)	19 (48,7 %)	9,3 [6,2; 24,8]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Mediane und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet [3]. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabelle 14.2.12 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten			

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Europäische Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency* [EMA]) stellte bei der Bewertung der neuen Indikation keine unerwarteten oder neuen Sicherheitsrisiken im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von Encorafenib und Binimetinib fest. Daher war keine Anpassung der Fachinformation notwendig [7].

Unerwünschte Ereignisse

Bei Betrachtung aller Patienten der PHAROS-Studie traten unabhängig von der Therapielinie bei 99,0 % der Patienten (n=97) unerwünschte Ereignisse (UE) auf (Tabelle 4-6). Die häufigsten UE nach *preferred term* (PT) waren Übelkeit (58,2 %), Diarrhoe (52,0 %), Ermüdung (44,9 %) und Erbrechen (40,8 %) (Tabelle 4-67).

Die UE erreichten bei 70,4 % der Patienten (n=69) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*; Tabelle 4-6). Die häufigsten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT waren hierbei Anämie (13,3 %), Lipase erhöht (11,2 %) und Hyponatriämie (10,2 %) (Tabelle 4-79).

Bei 16,3 % der Patienten (n=16) führten UE zu einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib/Binimetinib. Bei 18,4 % der Patienten (n=18) resultierten UE in einen Abbruch der Therapie mit Encorafenib. In 19,4 % der Patienten (n=19) erfolgte ein Abbruch der Therapie mit Binimetinib aufgrund von UE (Tabelle 4-6).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende UE (SUE) wurden für 45,9 % der Patienten (n=45) berichtet (Tabelle 4-6). Das häufigste SUE (PT ≥ 5 %) war Progression einer Erkrankung (6,1 %) (Tabelle 4-73).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die häufigsten (PT ≥ 20 %) gemäß a priori definierter Kategorien berichteten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (*adverse event of special interest* [AESI]) für Encorafenib waren Ausschlag (26,5 %) neben Anomalien im Leberfunktionstest (22,4 %) und Myopathien (21,4 %) (Tabelle 4-101). Unter Behandlung mit Binimetinib wurden am häufigsten (PT ≥ 20 %) Retinopathien ohne Netzhautvenenverschluss (31,6 %), Ausschlag (26,5 %), Peripheres Ödem (24,5 %), Anomalien im Leberfunktionstest (22,4 %) und Myopathien (22,4 %) als AESI dokumentiert (Tabelle 4-104). Die häufigsten schwerwiegenden AESI (*serious adverse event of special interest* [SAESI]) waren sowohl unter Encorafenib als auch unter Binimetinib in 6,1 % der Fälle Blutungen (Tabelle 4-101, Tabelle 4-104). AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 traten unter Encorafenib und Binimetinib mit je 12,2 % als Anomalien im Leberfunktionstest gleich häufig auf (Tabelle 4-107, Tabelle 4-110).

Die Zahlen waren für Patienten in der 1L und 2L+ vergleichbar (Tabelle 4-6).

Unerwünschte Ereignisse, die unmittelbar auf die Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib zurückzuführen sind, können durch einfache Maßnahmen des Patienten oder Dosisanpassungen gut kontrolliert werden [8].

Tabelle 4-6: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen					
Jegliche UE					
97/98	99,0 [94,5; 100,0]	59/59	100,0 [93,9; 100,0]	38/39	97,4 [86,5; 99,9]
Schwerwiegende UE					
45/98	45,9 [35,8; 56,3]	27/59	45,8 [32,7; 59,2]	18/39	46,2 [30,1; 62,8]
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3					
69/98	70,4 [60,3; 79,2]	43/59	72,9 [59,7; 83,6]	26/39	66,7 [49,8; 80,9]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führte					
18/98	18,4 [11,3; 27,5]	12/59	20,3 [11,0; 32,8]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führte					
19/98	19,4 [12,1; 28,6]	13/59	22,0 [12,3; 34,7]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führte					
16/98	16,3 [9,6; 25,2]	10/59	16,9 [8,4; 29,0]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse					
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Jegliche AESI					
80/98	81,6 [72,5; 88,7]	50/59	84,7 [73,0; 92,8]	30/39	76,9 [60,7; 88,9]
Jegliche AESI unter Encorafenib					
61/98	62,2 [51,9; 71,8]	40/59	67,8 [54,4; 79,4]	21/39	53,8 [37,2; 69,9]
Jegliche AESI unter Binimetinib					
79/98	80,6 [71,4; 87,9]	49/59	83,1 [71,0; 91,6]	30/39	76,9 [60,7; 88,9]
Schwerwiegende AESI					
14/98	14,3 [8,0; 22,8]	8/59	13,6 [6,0; 25,0]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
Schwerwiegende AESI unter Encorafenib					
10/98	10,2 [5,0; 18,0]	4/59	6,8 [1,9; 16,5]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
Schwerwiegende AESI unter Binimetinib					
10/98	10,2 [5,0; 18,0]	7/59	11,9 [4,9; 22,9]	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3					
34/98	34,7 [25,4; 45,0]	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	10/39	25,6 [13,0; 42,1]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib					
24/98	24,5 [16,4; 34,2]	17/59	28,8 [17,8; 42,1]	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib					
33/98	33,7 [24,4; 43,9]	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	9/39	23,1 [11,1; 39,3]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabellen 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.4, 14.3.1.4.1 [6] und eigene Auswertungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren. Bei Erstdiagnose hat etwa die Hälfte aller NSCLC-Patienten bereits Fernmetastasen (Stage IV). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten liegt für Frauen bei rund 25 % und beträgt für Männer 19 % [10]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Fernmetastasen liegt unter 10 % [11].

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutationen haben unter Chemotherapie eine besonders ungünstige Prognose [12, 13]. Im Vergleich zu Patienten ohne BRAF-

V600-Mutation oder mit Wildtyp scheinen sie schlechter auf eine platinbasierte Chemotherapie anzusprechen [14–16].

Sowohl S3- als auch ESMO-Leitlinie empfehlen für die 1L eine zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib/Trametinib [17, 18]. In der Onkopedia-Leitlinie wird darüber hinaus die Immun(chemo)therapie als Therapieoption benannt [11]. Die Evidenz hierzu ist allerdings für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation sehr schwach [17]. Retrospektive Analysen kleiner Fallserien deuten auf eine begrenzte Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) beim BRAF-mutierten NSCLC hin [19–21].

Mit BRAF- und MEK-Inhibitoren (*mitogen-activated protein kinase [MAPK]/extracellular signal-regulated kinase [ERK]*) konnte in Phase-II-Studien eine vergleichsweise bessere Wirksamkeit bei Patienten mit einer V600-Mutation nachgewiesen werden.

Eine prospektive Phase-II-Studie (BRF113928) mit einer Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie in der Erstlinie (N=36) oder nach der Erstlinie (N=57) bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem NSCLC zeigte in der Bewertung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (*independent review committee [IRC]*) bei therapienaiven Patienten mit einer medianen Beobachtungszeit von 15,9 Monaten eine ORR von 64 % (95 %-KI [46; 79]), ein medianes PFS von 14,6 Monaten (95 %-KI [7,0; 22,1]) sowie eine mediane DOR von 15,2 Monaten (95 %-KI [7,8; 23,5]) [22]. Bei vorbehandelten Patienten konnten bei einer medianen Beobachtungszeit von 11,6 Monaten eine ORR von 63,2 % (95 %-KI [49,3; 75,6]), ein medianes PFS von 8,6 Monaten (95 %-KI [5,2; 19,1]) und eine mediane DOR von 9,0 Monaten (95 %-KI [5,8; 17,6]) erreicht werden [23].

In einer Folgeanalyse mit einer medianen Beobachtungszeit von 16,3 Monaten betrug das mediane OS bei den therapienaiven Patienten 17,3 Monate (95 %-KI [12,3; 40,2]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 26 % bzw. 19 % [24]. Bei den vorbehandelten Patienten, die im Median 16,6 Monate beobachtet worden waren, lag das mediane OS bei 18,2 Monaten (95 %-KI [14,3; 28,6]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 34 % bzw. 22 % [24].

Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-mutierten NSCLC haben somit trotz der Vielzahl an Therapiemöglichkeiten eine ungünstige Prognose [12, 13].

Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib ist zudem mit hohen Pyrexie-Raten (Terminologie gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA]*: Fieber) verbunden (alle CTCAE-Schweregrade: 56 %; CTCAE-Grad ≥ 3 : 6 %) - einer potenziell behandlungsbegrenzenden Toxizität, die zu Krankenhausaufenthalten und Dosisunterbrechungen führen kann [24].

Aufgrund des Sicherheitsprofils (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 56 %) stufte die ESMO Dabrafenib/Trametinib zuletzt um einen Scorepunkt auf 2 zurück, während für Encorafenib/Binimetinib ein Scorewert von 3 bestimmt wurde [25–27].

Eine große Metaanalyse mit 91 Studien gibt Hinweise darauf, dass einige BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationen aufgrund ihres spezifischen Nebenwirkungsprofils für bestimmte

Patienten besser geeignet sind als andere [28]. Die verfügbaren Therapieoptionen weisen somit Limitationen in der Wirksamkeit und Sicherheit auf.

Mit Encorafenib/Binimetinib steht zur Behandlung des BRAF-V600E-mutierten NSCLC eine weitere zielgerichtete, effektive und sichere mutationsspezifische Therapieoption zur Verfügung, für die in der Indikation des BRAF-V600-mutierten, metastasierten Melanoms über fast sechs Jahre hinweg umfassende klinische Erfahrungen in der Praxis zur Sicherheit und Verträglichkeit gesammelt werden konnten.

Die Kombinationstherapie aus Encorafenib/Binimetinib weist bei Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation in der 1L bei einer medianen Beobachtungsdauer von 26,6 Monaten mit einer ORR gemäß IRR von 74,6 % (44/59 Patienten; 95 %-KI [61,6; 85,0]) und einer Dauer des Ansprechens von 40,0 Monaten (95 %-KI [23,1; n. e.]) eine höhere Ansprechrate und eine längere Ansprechdauer auf als die gegenwärtig zugelassene zielgerichtete Therapieoption [29, 30]. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens kann mit 24,9 Monaten (95 %-KI [15,7; 44,0]) eine deutliche Verbesserung beobachtet werden, die sich auch in einer deutlichen Verlängerung des Gesamtüberlebens widerspiegelt: Während des 26,6-Monate-währenden Follow-ups wurde der Median noch nicht erreicht (95 %-KI [26,7; n. e.]).

Patienten, die ab der zweiten Linie eine Encorafenib/Binimetinib Therapie erhielten, weisen ein medianes progressionsfreies Überleben von 9,3 Monaten (95 %-KI [6,2; 24,8]) und ein medianes Gesamtüberleben von 30,3 Monaten (95 %-KI [14,1; n. e.]) auf. Unter einer 2L+ Therapie mit Dabrafenib/Trametinib betrug das mediane progressionsfreie Überleben 8,6 Monate (95 %-KI [5,2; 19,1]) und das mediane Gesamtüberleben 18,2 Monate (95 %-KI [14,3; 28,6]).

Unter der Kombinationstherapie mit Encorafenib/Binimetinib betrug die Pyrexie-Rate für alle CTCAE-Schweregrade 22,4 %. Fieber der Grade 3 und 4 trat nicht auf.

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergeben sich klinisch relevante, positive Effekte von Encorafenib/Binimetinib sowohl für das Überleben als auch für das Therapieansprechen und die Dauer des Ansprechens von therapie-naiven (1L) und vorbehandelten Patienten (2L+) mit einer BRAF-V600E-Mutation:

Erstlinienbehandlung

- In der im Median über 26,6 Monate andauernden Beobachtungszeit wurde das mediane Gesamtüberleben bei Patienten unter Erstlinienbehandlung nicht erreicht (95 %-KI [26,7; n. e.]; Monate).
- Es konnte eine objektive Ansprechrate nach IRR von 74,6 % erreicht werden (95 %-KI [61,6; 85,0]).
- Die Dauer des Ansprechens betrug 40,0 Monate (95 %-KI [23,1; n. e.]).
- Das progressionsfreie Überleben lag bei 24,9 Monaten (95 %-KI [15,7; 44,0]).

Nach Erstlinienbehandlung

- Bei einer medianen Beobachtungszeit von 15,2 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patienten 30,3 Monate (95 %-KI [14,1; n. e.]).
- Die objektive Ansprechrate nach IRR lag bei 46,2 % (95 %-KI [30,1; 62,8]).
- Die Dauer des Ansprechens betrug 16,7 Monate (95 %-KI [7,4; n. e.]).
- Das progressionsfreie Überleben lag bei 9,3 Monaten (95 %-KI [6,2; 24,8]).
- In beiden Populationen zeigten sich keine unerwarteten oder neuen Sicherheitsrisiken.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs dieser seltenen Patientenpopulation und den nur eingeschränkten Therapieerfolgen unter den aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten ist das beobachtete Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber den Vergleichstherapien als vorteilhaft und klinisch relevant einzustufen. Encorafenib/Binimetinib stellt somit eine relevante Therapieoption dar.

In der Gesamtbetrachtung resultiert aus den klinisch relevanten positiven Effekten und dem Sicherheitsprofil ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Encorafenib/Binimetinib.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Encorafenib/Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation anhand der besten verfügbaren Evidenz auf Grundlage patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Sicherheit zu bewerten. Die Bewertung erfolgt für die neue Zulassungspopulation unter Berücksichtigung der folgenden beiden Teilpopulationen:

- Erstlinienbehandlung (1L) und
- nach Erstlinienbehandlung (2L+).

Zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den beiden Anwendungsgebieten 1L und 2L+ fanden am 02.03.2023 und 12.10.2023 Beratungsgespräche beim G-BA statt.

Der G-BA bestimmte die folgenden ZVT unter Berücksichtigung des PD-L1-Status für die 1L und 2L+:

Tabelle 4-7: Zweckmäßige Vergleichstherapien für Encorafenib/Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation [1, 2]

NSCLC mit PD-L1-Expression ≥ 50 % und BRAF-V600E-Mutation	NSCLC mit PD-L1-Expression < 50 % und BRAF-V600E-Mutation
Erstlinienbehandlung (1L)	
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	
Pembrolizumab als Monotherapie	
Atezolizumab als Monotherapie	Atezolizumab als Monotherapie (nur für Patienten mit einer PD-L1-Expression ≥ 10 % bei tumorinfiltrierenden Immunzellen)
Cemiplimab als Monotherapie	
Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und platinhaltiger Chemotherapie (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel und Carboplatin (nur für Patienten mit ECOG PS 0-1)	
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
Dabrafenib in Kombination mit Trametinib	
BRAF: <i>rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B</i> ; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>	

Zur Darstellung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird im Folgenden keine Unterteilung der Patienten nach PD-L1-Expression in der 1L unternommen. Eine Bestimmung der PD-L1-Expression wurde in der zur Bewertung herangezogenen Studie nicht durchgeführt und konnte auch nachträglich nicht realisiert werden. Für die 2L+ stellt die Kombination aus Dabrafenib/Trametinib die alleinige ZVT dar, da die aufeinanderfolgende Gabe zweier BRAF/MEK (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)-gerichteter Therapiekombinationen („*Rechallenge*“) aktuell nicht indiziert ist.

Die Bewertung erfolgte für die folgenden Endpunkte:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Tumoransprechen
 - objektive Ansprechrate

- Dauer des Ansprechens
- progressionsfreies Überleben
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - unerwünschte Ereignisse
 - schwerwiegende UE
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Therapieabbruch aufgrund UE
 - UE von besonderem Interesse
 - Übersicht der häufigsten UE nach Systemorganklasse (*system organ class* [SOC]) und PT

Die Beantwortung der Fragestellung erfolgte auf Basis der die Zulassung begründenden einarmigen, nicht kontrollierten Studie PHAROS [5].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-8: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung von randomisierten kontrollierten Studien zu Encorafenib/Binimetinib

	Kategorie	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	Patienten unter 18 Jahre Erkrankungen außerhalb der Indikation Tierexperimentelle Studien.
2	Intervention(en)	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gemäß Vorgaben der Fachinformation [31]	Abweichende Dosierungen Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder anderen Kombinationen

	Kategorie	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
3	Vergleichs- therapie	siehe Tabelle 4-1	Vergleichstherapie entspricht nicht der ZVT
4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Tumoransprechen • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben • Sicherheit und Verträglichkeit 	Es wird nicht mindestens einer der Endpunkte berichtet.
5	Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Keine RCT
6	Publikations- typ	Vollpublikationen, Studienberichte oder Registereinträge, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und für die Beantwortung der Dossier- fragestellung relevante Primärdaten enthalten	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten, Konferenz- Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
7	Studiendauer	Keine Einschränkung	
8	Sprache	Keine Einschränkung	

Tabelle 4-9: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion zur Bewertung von weiteren Untersuchungen zu Encorafenib/Binimetinib

	Kategorie	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patienten- population	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation	Patienten unter 18 Jahre Erkrankungen außerhalb der Indikation Tierexperimentelle Studien.
2	Interven- tion(en)	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib gemäß Vorgaben der Fachinformation [31]	Abweichende Dosierungen Behandlung mit anderen Wirkstoffen oder anderen Kombinationen
3	Vergleichs- therapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Mindestens einer der folgenden Endpunkte wird berichtet: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Tumoransprechen • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben • Sicherheit und Verträglichkeit 	Es wird nicht mindestens einer der Endpunkte berichtet.

	Kategorie	Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
5	Studientyp	Nicht-randomisierte Studien	RCT oder alle niedrigeren Evidenzstufen als die bestverfügbare Evidenzstufe
6	Publikationstyp	Vollpublikationen, Studienberichte oder Registereinträge, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen und für die Beantwortung der Dossierfragestellung relevante Primärdaten enthalten	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten, Konferenz-Abstracts oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation
7	Studiendauer	Keine Einschränkung	
8	Sprache	Keine Einschränkung	

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung wurden für die zu bewertende Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib am 26. und 27.07.2024 gemäß den Vorgaben des G-BA systematische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE® (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) und EMBASE® (<http://www.embase.com/>) sowie der *Cochrane Library* (<https://www.cochranelibrary.com/>) nach RCT und weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

Bei den Suchstrategien wurden keine Filter oder anderen Einschränkungen eingesetzt. Die Identifizierung geeigneter Publikationen erfolgte aus dem erhaltenen Trefferpool über das in Abschnitt 4.2.3.5 beschriebene Vorgehen bei der Selektion getrennt für RCT und weitere Untersuchungen.

Da für die zu bewertende Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib in der Indikation „Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation“ keine Studien mit einem Kontrollarm, weder aktiv- noch placebokontrolliert, vorliegen und die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches nicht möglich war, wurde keine Recherche zur ZVT durchgeführt.

In Anhang 4-A1 und Anhang 4-A4 sind in Tabelle 4-119 bis Tabelle 4-124 die Suchstrategien sowie Ergebnisse zu den erzielten Treffern aus den Recherchen für die zu bewertende Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Recherchen nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib erfolgten am 26. und 27.07.2024 in den Studienregistern *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov), *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) sowie im *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal* (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Suchstrategien richteten sich dabei nach den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Alle Suchen erfolgten ohne zeitliche Einschränkung.

In Anhang 4-B1 und Anhang 4-B4 sind in Tabelle 4-125 bis Tabelle 4-130 die Suchstrategien sowie Ergebnisse zu den erzielten Treffern aus den Recherchen für die zu bewertende Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib dargestellt.

Am 28.07.2024 erfolgte im Clinical Data Suchportal der *European Medicines Agency* (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/PharmNet/DE/Oeffentlichkeit/Arzneimittel-Informationssystem/_node.html) eine ergänzende Suche zu den Studien, die durch die vorangegangene bibliografische und Registerrecherche identifiziert worden waren.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen

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

bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT und weiteren Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib erfolgte am 28.07.2024. Gesucht wurde dabei nach Einträgen zu den in Abschnitt 4.3 dargestellten relevanten Studien.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die in den Recherchen identifizierten Studien wurden mittels der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion erfolgte unabhängig durch zwei Personen. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung von Treffern wurden durch Diskussion und Erreichen eines Konsenses oder durch Heranziehen einer dritten unabhängigen Meinung gelöst.

Die Ausschlussgründe wurden pro Studie bzw. Treffer benannt und sind in Anhang 4-C und Anhang 4-D in Tabelle 4-131 bis Tabelle 4-133 aufgelistet.

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.

Aufgrund des offenen einarmigen Studiendesigns und der fehlenden Randomisierung der berücksichtigten Studie erfolgte im vorliegenden Dossier eine Bewertung auf Studienebene, die im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt ist, jedoch keine Bewertung auf Endpunktebene.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand des CONSORT-Statements. Der Patientenfluss wurde ebenfalls gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Informationen zur Ausführung der Items wurden den jeweiligen Studienberichten entnommen. Design und Methodik der eingeschlossenen Studien sind ausführlich in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 sowie in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

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

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

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

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie erfolgte anhand demografischer und den Krankheitsstatus beschreibender Baseline-Charakteristika (Baseline war definiert als Zeitpunkt der Screening-Visite) [32]. Die Beurteilung des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte auf Basis der patientenrelevanten Endpunkte.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation umfasst therapie-naive (Erstlinienbehandlung; 1L) und vorbehandelte (nach Erstlinienbehandlung; 2L+) erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation).

Die Studienpopulationen wurden anhand der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien wie folgt beschrieben:

- Patientencharakteristika
 - Alter
 - Altersgruppe
 - Geschlecht
 - Ethnie
 - Gewicht
 - Größe
 - ECOG Performance Status (ECOG-PS)
 - Raucherstatus
- BRAF-Status bei lokaler Testung
 - getestete Probe
 - Status der Gewebeprobe
 - Ort der Probenentnahme

- Bestrahlungsstatus des Ortes der Probenentnahme
- Verfahren der lokalen BRAF-Testung
- lokale BRAF-V600-Testergebnisse
- Krankheits- und Patientenmerkmale
 - Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der Studienbehandlung (Monate)
 - TNM (AJCC-Staging) bei Diagnose
 - TNM (AJCC-Staging) bei Studieneinschluss
 - Tumorhistologie
 - Vorkommen von (asymptomatischen) Hirnmetastasen
- Medizinische Vorgeschichte und aktueller Gesundheitszustand
- Vortherapien
- vorangegangene systemische Krebstherapie
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Krebstherapie (Immuntherapie als Monotherapie oder Kombinationstherapie, Chemotherapie ohne Immuntherapie, Tyrosinkinaseinhibitor [TKI]-Behandlung)
 - Gesamtzahl der Therapielinien
 - Gesamtzahl der Therapien
 - Therapiesetting bei letzter Medikation
- vorangegangene systemische Krebstherapie bei metastasierter Erkrankung (2L+)
 - Anzahl der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung bei metastasierter Erkrankung (Immuntherapie als Monotherapie oder Kombinationstherapie, Chemotherapie ohne Immuntherapie, TKI-Behandlung)
 - Gesamtzahl der Therapielinien bei metastasierter Erkrankung
 - Gesamtzahl der Therapien bei metastasierter Erkrankung
 - bestes Ansprechen unter der ersten Therapie bei metastasierter Erkrankung
 - Zeit vom Beginn der letzten Behandlung bei metastasierter Erkrankung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)
- vorangegangene systemische Krebstherapie bei metastasierter Erkrankung (2L+) nach Anatomisch-therapeutisch-chemischer Klassifikation (ATC-Code) und PT
 - Folsäure-Analoga
 - PD-1/PD-L1-Inhibitoren

- andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate
- Platinverbindungen
- Podophyllotoxin-Derivate
- Taxane
- Prüfpräparat, das im Rahmen anderer Studien verabreicht wurde
- vorangegangene Strahlentherapie zur Krebsbehandlung
 - vorherige Strahlentherapie
 - Zeit zwischen Ende der letzten Strahlentherapie und Beginn der Behandlung

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß 5. Kap. § 3 Abs. 1 der VerfO des G-BA wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität sowie Sicherheit und Verträglichkeit herangezogen.

Der Nutzen eines Arzneimittels ist der patientenrelevante therapeutische Effekt, wobei in der Nutzenbewertung entsprechend den Forderungen des § 35b des SGB V die folgenden Aspekte angemessen berücksichtigt werden sollen: Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität [33].

Das vorliegende Dossier stellt die Ergebnisse zu Studienendpunkten dar, welche diese Voraussetzungen erfüllen. Die folgenden Endpunkte werden berichtet:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Tumoransprechen
 - objektive Ansprechrate
 - Dauer des Ansprechens
 - progressionsfreies Überleben
- Sicherheit und Verträglichkeit
 - unerwünschte Ereignisse
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
 - schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
 - Übersicht der häufigsten UE nach SOC und PT gemäß MedDRA

- UE mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse (AESI, SAESI)

Mortalität

Endpunkt „Gesamtüberleben“

Das Gesamtüberleben ist aufgrund seiner klaren Definition (nur Tod zählt als Ereignis) und seiner eindeutigen und objektiven Erhebungsmöglichkeit ein valider Studienendpunkt mit unzweifelhafter Patientenrelevanz [4, 34]. Es wurde in der Studie definiert als Zeitraum von der ersten Dosis Encorafenib/Binimetinib bis zum Tod jeglicher Ursache.

Eine detaillierte Darstellung der Operationalisierung findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ erfolgt mittels Kaplan-Meier (KM)-Kurven und unter Angabe der medianen Überlebenszeit (Monate) sowie des korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervalls.

Morbidität

Endpunkt „Tumoransprechen“

Das Tumoransprechen ist mit einer deutlichen Tumorrückbildung, d. h. vollständigem Ansprechen (*complete response* [CR]) oder Teilansprechen (*partial response* [PR]) assoziiert. Das Fortschreiten der Erkrankung, gemessen anhand bildgebender Verfahren, beeinflusst das Therapiemanagement, welches wiederum sowohl klinisch als auch für den Patienten unmittelbar relevant ist. Eine relevante Verringerung der Tumormasse ist mit einem positiven Einfluss auf die tumorbedingte Symptomatik und somit mit einem verbesserten Befinden des Patienten verbunden [35]. Das Abbilden des Tumoransprechens durch den Endpunkt ORR ist in der Onkologie anerkannt [36, 37], und die ORR wird auch von der *Food and Drug Administration* (FDA) als valider Wirksamkeitsendpunkt herangezogen [38].

Der primäre Endpunkt in PHAROS ist die objektive Ansprechrates bei therapienaiven (1L) und vorbehandelten (2L+) Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit einer BRAF-V600E-Mutation. Sie ist definiert als der Anteil an Patienten im *Safety Analysis Set*, die ein bestätigtes bestes Gesamtansprechen (*best overall response* [BOR]) als CR oder PR erreicht haben, bestimmt durch eine unabhängige radiologische Bewertung nach den Kriterien der *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) Version v1.1. Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Tumoransprechen“ erfolgt unter Angabe des Anteils an Patienten mit einer ORR sowie des korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervalls.

Die Dauer des Ansprechens beschreibt die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zum frühesten Datum des Fortschreitens der Erkrankung, wie es durch IRR gemäß RECIST v1.1 bestimmt wurde, oder bis zum Tod jedweder Ursache. Sie wird als mediane Dauer des Ansprechens unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-Konfidenzintervall sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (*statistical analysis plan* [SAP] v3.0 final; [39]).

Eine detaillierte Darstellung der Operationalisierung findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.

Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“

Das progressionsfreie Überleben ist definiert als die Zeit (in Monaten) von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum frühesten Datum des Fortschreitens der Krankheit, wie durch IRR gemäß RECIST v1.1 bestimmt, oder bis zum Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. In einer Vielzahl onkologischer Indikationen gehört das PFS 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 [40].

Das progressionsfreie Überleben wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-Konfidenzintervall sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (SAP v3.0 final; [39]).

Eine detaillierte Darstellung der Operationalisierung findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.

Sicherheit und Verträglichkeit

Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Der patientenrelevante Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ umfasst:

- Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (unter der Behandlung aufgetretene UE; *treatment-emergent adverse events* [TEAE])
 - jegliche TEAE
 - schwerwiegende TEAE (SUE)
 - TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - schwerwiegende TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3
 - Behandlungsabbruch von Encorafenib/Binimetinib aufgrund TEAE
- TEAE -Raten nach SOC und PT
 - TEAE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
 - schwerwiegende TEAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
 - TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
 - Behandlungsabbruch von Encorafenib/Binimetinib aufgrund UE

Unerwünschte Ereignisse mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse

Wichtige mögliche unerwünschte Ereignisse unter Therapie mit der Kombination von Encorafenib und Binimetinib wurden in erster Linie aus den Sicherheitsdaten der im Rahmen

des US- und EU-Zulassungsverfahrens durchgeführten Phase-III-Studie COLUMBUS und ergänzend aus anderen Studien zu dieser Kombination abgeleitet (sogenannte *customized MedDRA queries*). Bei COLUMBUS handelt es sich um eine randomisierte, zweiteilige, offene, multizentrische und international durchgeführte klinische Studie bei Melanomen [41, 42].

In Abschnitt 2.5 (*clinical overview*) des *common technical documents* (CTD) zur Zulassungserweiterung sind alle UE mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse zusammengestellt. Eine vollständige Auflistung der dort aufgeführten findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dieses Moduls.

Die Ergebnistabellen für unerwünschte Ereignisse mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse umfassen:

- Gesamtraten AESI
 - jegliche AESI sowie getrennt jeweils für Encorafenib und Binimetinib
 - schwerwiegende AESI sowie getrennt jeweils für Encorafenib und Binimetinib
 - AESI mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie getrennt jeweils für Encorafenib und Binimetinib
- AESI-Raten nach a priori definierter Kategorie
 - jegliche AESI getrennt für Encorafenib und Binimetinib
 - schwerwiegende AESI getrennt für Encorafenib und Binimetinib
 - AESI mit CTCAE-Grad ≥ 3 getrennt für Encorafenib und Binimetinib

Die Patientenrelevanz unerwünschter Ereignisse ist in der Nutzenbewertung als allgemein anerkannt zu betrachten. Gemäß § 2 Abs. 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanter therapeutischer Effekt benannt. Und auch das IQWiG benennt im Methodenpapier Nebenwirkungen und die Verträglichkeit als direkten patientenrelevanten Endpunkt [4].

Details zu den jeweils zugrundeliegenden MedDRA-Versionen und zur Operationalisierung sind in Abschnitt 4.3.2.3.3.4 dargestellt.

Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ erfolgt unter Angabe des Anteils an Patienten mit einem Ereignis sowie des korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervalls.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

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

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie PHAROS und der niedrigen Patientenzahlen werden keine Subgruppenanalysen berichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen

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

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

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

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

Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

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

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

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

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

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

Für Encorafenib/Binimetinib liegen – wie auch für viele der vom G-BA benannten möglichen Vergleichstherapien wie Dabrafenib/Trametinib – keine Studien mit einem Kontrollarm, weder aktiv- noch placebokontrolliert, vor. Somit war ein adjustierter indirekter Vergleich nicht möglich. Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche werden im IQWiG-Methodenpapier grundsätzlich abgelehnt [4]. Daher wird auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Modul verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 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.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung (23.09.2024) lagen keine abgeschlossenen, abgebrochenen oder laufenden RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet vor.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach

Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

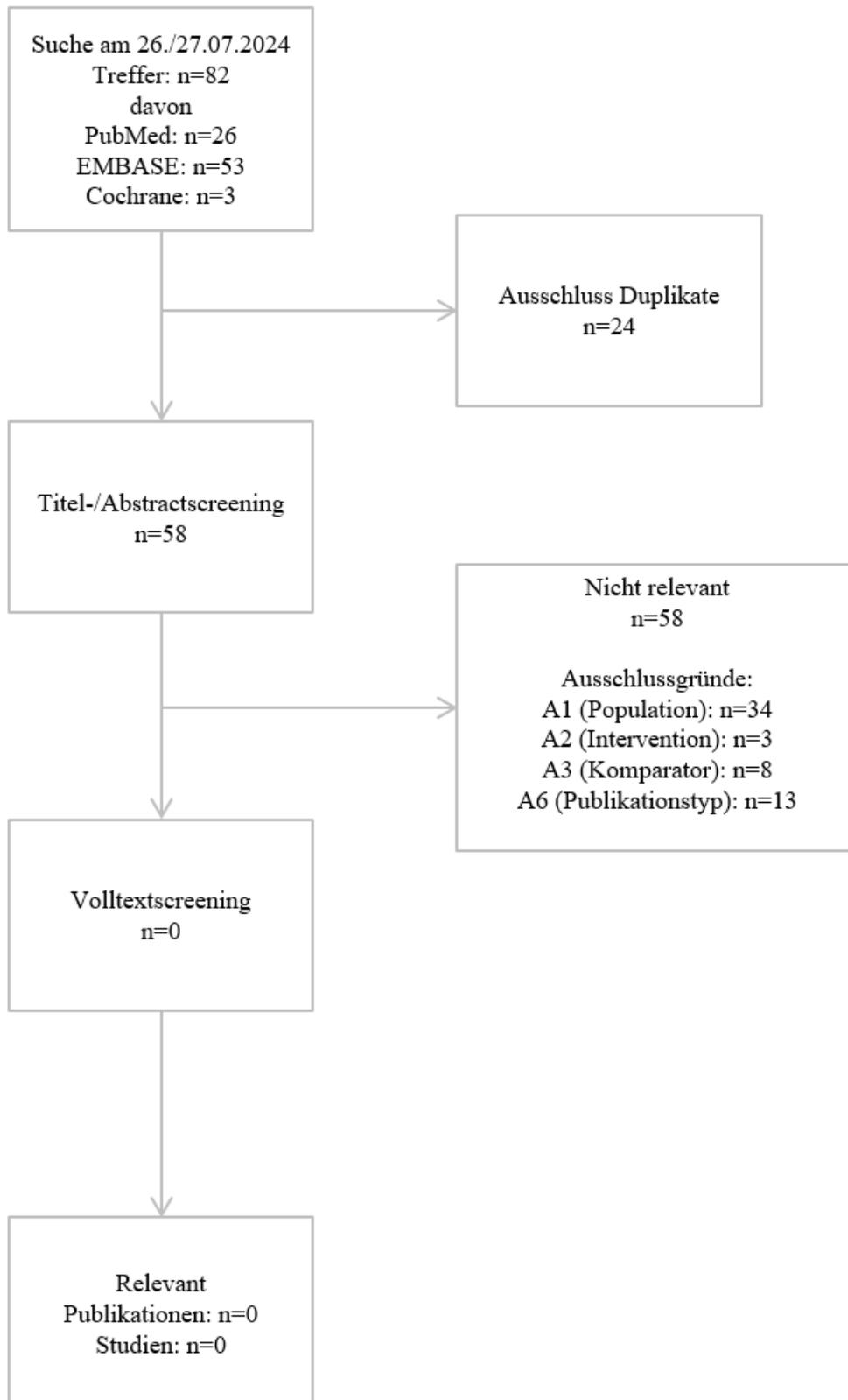


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Die am 26. und 27.07.2024 durchgeführte bibliografische Recherche nach Publikationen zu RCT mit der Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Abbildung 1 dokumentiert.

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden insgesamt 82 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=24) wurden Titel und Abstracts der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-8 gesichtet. Es wurde keine potenziell relevante Publikation identifiziert, sodass alle 58 Publikationen ausgeschlossen wurden. Für die zu bewertende Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib konnten somit im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche keine RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 Registersuche nach RCT mit der Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 26. und 27.07.2024 durchgeführt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Da in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine RCT identifiziert wurden, wurde keine Suche auf der Seite des G-BA durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

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

Es konnten keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevanten RCT identifiziert werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	-

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

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

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.

Tabelle 4-18: 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			
-	-	-	-	-	-	-	-

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

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

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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-21: 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
-	-	-	-	-	-	-

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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)					
-	-	-	-	-	-	-

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.

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -23 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
-						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-26: 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>
-	-	-	-	-	-

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
-	-

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- 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 4-30: 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		
-	-	-	-	-	-	-

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
-	-	-	-	-	-

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 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

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 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
-	-	-	-	-

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.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
PHAROS (NCT03915951)	ja	nein	laufend	<p><u>Beginn:</u> 04.06.2019</p> <p><u>geplantes Studienende:</u> 01.10.2024</p> <p><u>Screening:</u> bis zu 28 Tagen</p> <p><u>Behandlung:</u> 28-tägige Behandlungszyklen (± 3 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einwilligung, dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, dem Tod oder dem Ende der Studie</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> zur <i>Sicherheit</i> 30 Tage (± 7 Tage) nach EOT-Visit zum <i>Überleben</i> mind. alle 12 Wochen (± 7) Tage zum <i>Verlauf der Erkrankung</i> nach Abbruch der Behandlung, der nicht auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, alle 8 Wochen (± 7 Tage) innerhalb der ersten 12 Monate; danach alle 12 Wochen</p> <p><i>dermatologisch</i> alle 8 Wochen bis 6 Monate nach letzter Dosis Encorafenib</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> (primäre Analyse) 22.09.2022</p>	Encorafenib 450 mg (p. o. 1x täglich) + Binimetinib 45 mg (p. o. 2x täglich)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				<p><u>2. Datenschnitt:</u> (4-Monats-Safety-Follow-up für Zulassungsanträge) 22.01.2023</p> <p><u>3. Datenschnitt:</u> (vorliegende Analyse; erstellt für Beantwortung der <i>List of Questions</i> im europäischen Zulassungsprozess) 19.07.2023</p> <p><u>4. Datenschnitt:</u> (erstellt für Rückfragen der FDA im Zulassungsprozess; TLF verfügbar seit 02.07.2024) 01.04.2024</p>	
ENCO-BRAF (NCT04526782)	nein	ja	laufend	<p><u>Beginn:</u> 19.01.2021</p> <p><u>geplantes Studienende:</u> März 2026</p> <p><u>Screening:</u> bis zu 28 Tage vor Studieneinschluss</p> <p><u>Behandlung:</u> 28-tägige Behandlungszyklen (±3 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einwilligungserklärung, dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, Tod oder dem Ende der Studie</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> <i>zur Sicherheit</i> mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis <i>zum Überleben</i> mindestens alle 3 Monate <i>zum Verlauf der Erkrankung</i> nach Abbruch der Behandlung, der nicht auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, bis zum</p>	Encorafenib 450 mg (p. o. 1x täglich) + Binimetinib 45 mg (p. o. 2x täglich)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Fortschreiten der Erkrankung oder dem Beginn einer Folgetherapie <u>1. Datenschnitt:</u> (Analyse der Zweckmäßigkeit [<i>futility analysis</i>]) 15.12.2022 (Ergebnisse durch Sponsor <i>Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique</i> [IFCT] nicht offengelegt) <u>2. Datenschnitt:</u> (finale Analyse) 1L: 28.03.2024 (Ergebnisse durch IFCT noch nicht offengelegt) 2L+: noch rekrutierend	
OCEAN II (NCT05195632)	nein ^a	ja	laufend	<u>Beginn:</u> 17.06.2022 <u>geplantes Studienende:</u> Mai 2025 <u>Screening:</u> bis zu 28 Tagen vor Studieneinschluss (Zyklus 1, Tag 1) <u>Behandlung:</u> 28-tägige Behandlungszyklen (± 3 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einwilligungserklärung, dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, dem Tod oder dem Ende der Studie <u>Nachbeobachtung:</u> zur <i>Sicherheit</i> mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis zum <i>Überleben</i> und <i>Beginn einer Folgetherapie</i> nach Abbruch der Behandlung, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist alle 3 Monate	Encorafenib 450 mg (p. o. 1x täglich) + Binimetinib 45 mg (p. o. 2x täglich)

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				zum <i>Verlauf der Erkrankung</i> nach Abbruch der Behandlung, der nicht auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, bis zum Fortschreiten der Erkrankung, Tod, <i>loss to follow up</i> oder dem Beginn einer Folgetherapie alle 12 Wochen (± 7 Tage)	
<p>a: keine Zulassungsstudie für Europa EOT: <i>end of treatment</i> (Ende der Behandlung); FDA: <i>Food and Drug Administration</i> (Amerikanische Zulassungsbehörde); p. o.: per os (über den Mund); TLF: <i>tables, listings, and figures</i></p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 27.07.2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-34 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ENCO-BRAF	Es liegen noch keine Auswertungen der Studiendaten vor.
OCEAN II	Es liegen noch keine Auswertungen der Studiendaten vor.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

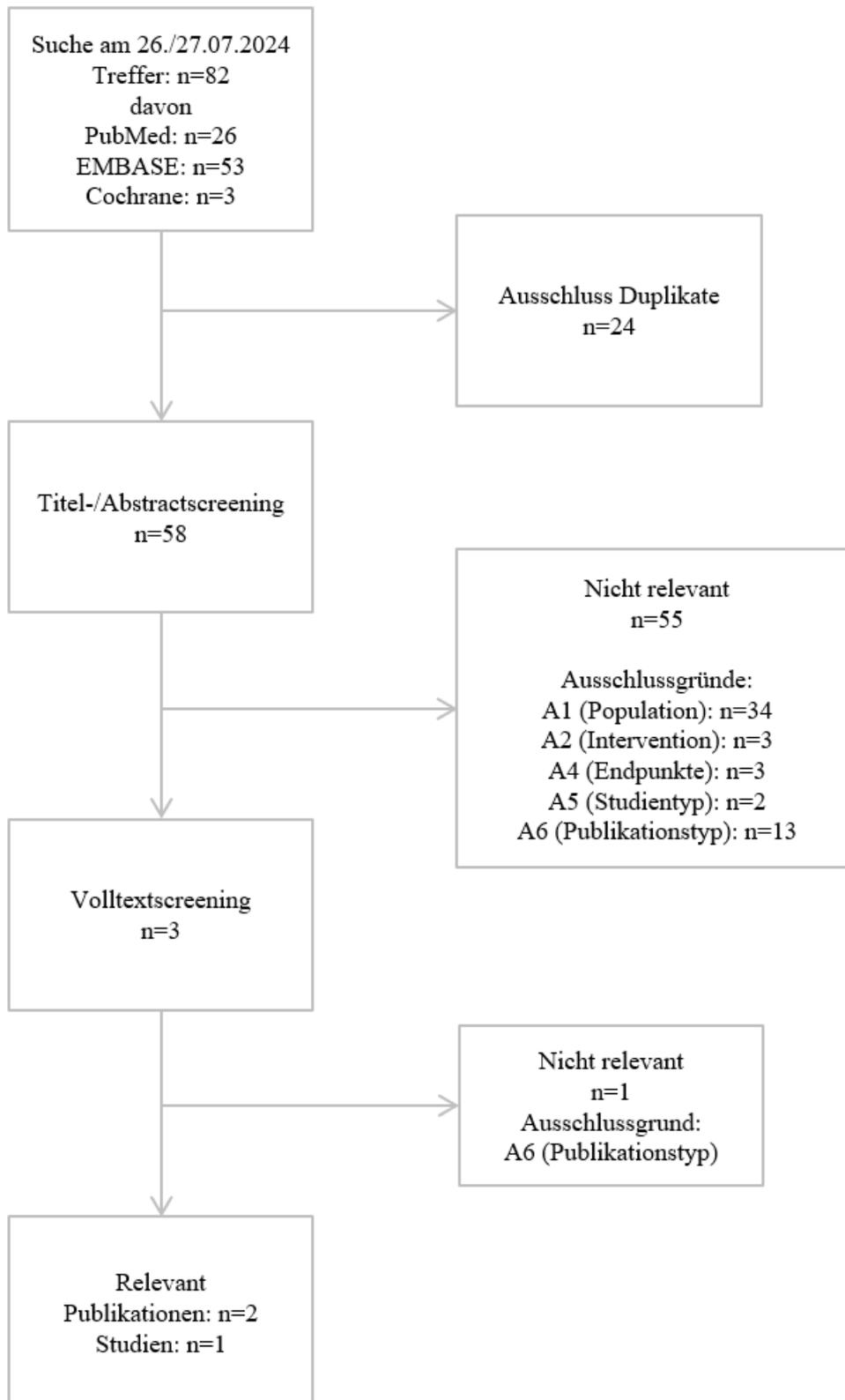


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Die am 26. und 27.07.2024 durchgeführte bibliografische Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit der Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Abbildung 3 dokumentiert.

In der bibliografischen Literaturrecherche wurden insgesamt 82 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten (n=24) wurden Titel und Abstracts der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-9 gesichtet. Es wurden drei potenziell relevante Publikationen identifiziert und im Volltext gesichtet. Alle drei Publikationen bezogen sich auf die PHAROS-Studie. Eine Publikation gab die Ergebnisse in einfacher Sprache wieder und lieferte keine zusätzlichen Informationen [43]. Sie wurde daher ausgeschlossen. Für die zu bewertende Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib konnte somit im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche eine weitere Untersuchung einschließlich zweier Publikationen im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert werden [44, 45].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-34) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^{a)})	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
PHAROS	NCT03915951 2019-000417-37 Clinicaltrials.gov [5] EudraCT [46] ICTRP [47, 48]	ja	ja	laufend
ENCO-BRAF ^{b)}	NCT04526782 2019-004621-24 Clinicaltrials.gov [49] EudraCT [50] ICTRP [51, 52]	ja	nein	laufend
OCEAN II ^{b)}	NCT05195632 Clinicaltrials.gov [53] ICTRP [54]	ja	nein	laufend
Strata PATH ^{TMb)}	NCT05097599 Clinicaltrials.gov [55] ICTRP ^{c)} [56]	nein	nein	laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>b: PIERRE FABRE lagen mit Stand 01.09.2024 keine Studienergebnisse vor.</p> <p>c: Über Handsuche identifiziert, da in ICTRP nur Indikation „solid tumors“ angegeben.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 27.07.2024

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-34) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 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.

Stand: 28.07.2024

Zu den relevanten Studien im vorliegenden Anwendungsgebiet konnten auf der Internetseite des G-BA keine Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen identifiziert werden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Studien mit Encorafenib/Binimetinib						
PHAROS	ja	nein	ja	ja [57]	ja NCT03915951 2019-000417-37 Clinicaltrials.gov [5] EudraCT [46] ICTRP [47, 48]	ja [44, 45, 58]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls

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

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

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PHAROS	Phase-II-Studie, offen, multizentrisch, nicht-randomisiert einarmiges Studiendesign	Erwachsene Patienten mit BRAF-V600-mutiertem, fortgeschrittenem NSCLC	Encorafenib in Kombination mit Binimetinib Alle Patienten: N=98 Pat. Erstlinienbehandlung (1L): N=59 Pat. Nach Erstlinienbehandlung (2L+): N=39 Pat.	<u>Screening:</u> bis zu 28 Tagen <u>Behandlungsdauer:</u> 28-tägige Behandlungszyklen (±3 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einwilligung, dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, dem Tod oder dem Ende der Studie <u>Nachbeobachtungen:</u> zur <i>Sicherheit</i> 30 Tage (±7 Tage) nach EOT-Visit zum <i>Überleben</i> mind. alle 12 Wochen (±7) Tage zum <i>Verlauf der Erkrankung</i> nach Abbruch der	Durchführung an 48 Studienzentren Europa: Italien (5 Zentren), Niederlande (2 Zentren), Spanien (11 Zentren), Südkorea (1 Zentrum), USA (29 Zentren) 06/2019 - laufend	Primärer Endpunkt: ORR (BOR als CR oder PR gemäß IRR) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben Dauer des Ansprechens progressionsfreies Überleben Sicherheitsendpunkte: unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p>Behandlung, der nicht auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, alle 8 Wochen (± 7) Tage innerhalb der ersten 12 Monate; danach alle 12 Wochen</p> <p><i>dermatologisch</i> alle 8 Wochen bis 6 Monate nach letzter Dosis Encorafenib</p> <p><u>1. Datenschnitt:</u> (primäre Analyse) 22.09.2022</p> <p><u>2. Datenschnitt:</u> (4-Monats-Safety-Follow-up für Zulassungsanträge) 22.01.2023</p> <p><u>3. Datenschnitt:</u> (vorliegende Analyse; erstellt für Beantwortung der <i>list of questions</i> im europäischen Zulassungsprozess) 19.07.2023</p>		

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<p><u>4. Datenschnitt:</u> (erstellt für Rückfragen der FDA im Zulassungsprozess; TLF verfügbar seit 02.07.2024) 01.04.2024</p>		
<p>1L: Erstlinienbehandlung; 2L+: ab der zweiten Linie; BOR: <i>best overall response</i> (Bestes Gesamtansprechen); BRAF: <i>rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B</i>; CR: <i>complete response</i> (Vollständiges Ansprechen); EOT: <i>end of treatment</i> (Ende der Behandlung); FDA: <i>Food and Drug Administration</i> (Amerikanische Zulassungsbehörde); IRR: <i>independent radiology review</i> (Unabhängige radiologische Bewertung); n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; NSCLC: <i>non-small cell lung cancer</i> (Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom); ORR: <i>objective response rate</i> (Objektive Ansprechrage) PR: <i>partial response</i> (Teilansprechen); TLF: <i>tables, listings, and figures</i></p>						

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	<Gruppe 1>	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. <i>Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
PHAROS	Encorafenib 450 mg täglich, peroral + Binimetinib 45 mg zwei Mal täglich, peroral	450 mg Encorafenib (6 Kapseln à 75 mg) werden einmal täglich morgens zur ungefähr gleichen Zeit (± 2 Stunden) unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. 45 mg Binimetinib (3 Kapseln à 15 mg) werden zweimal täglich im Abstand von 12 ± 2 Stunden morgens und abends zur ungefähr gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Patienten werden angewiesen, Binimetinib und Encorafenib möglichst zusammen einzunehmen. Die Therapie erfolgt in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht-akzeptabler Toxizitäten, dem Zurückziehen der Einwilligungserklärung durch den Patienten, dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie, Tod oder Studienende.

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen: Patientencharakteristika aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib		
	Alle N=98	1L N=59	2L+ N=39
Charakteristikum			
Alter (Jahre)			
n	98	59	39
Mittelwert	67,8	66,5	69,7
SD	8,9	8,5	9,1
Median	69,5	68,0	71,0
Minimum	47	47	53
Maximum	86	83	86
Altersgruppe, n (%)			
<65 Jahre	36 (36,7)	23 (39,0)	13 (33,3)
≥65 Jahre	62 (63,3)	36 (61,0)	26 (66,7)
Geschlecht, n (%)			
weiblich	52 (53,1)	33 (55,9)	19 (48,7)
männlich	46 (46,9)	26 (44,1)	20 (51,3)
Ethnie, n (%)			
amerikanischer Indianer oder Alaska-Ureinwohner	1 (1,0)	1 (1,7)	0
asiatisch	7 (7,1)	3 (5,1)	4 (10,3)
schwarz oder afroamerikanisch	3 (3,1)	1 (1,7)	2 (5,1)
weiß	86 (87,8)	53 (89,8)	33 (84,6)
unbekannt	1 (1,0)	1 (1,7)	0

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib		
	Alle N=98	1L N=59	2L+ N=39
Charakteristikum			
Gewicht (kg, zu Studienbeginn)			
n	98	59	39
Mittelwert	73,6	74,6	72,1
SD	20,1	23,1	14,4
Median	72,5	70,0	73,2
Minimum	39,8	39,8	48,3
Maximum	143,7	143,7	115,8
Größe (cm, bei Screening)			
n	96	58	38
Mittelwert	167,2	167,1	167,4
SD	11,0	11,7	9,9
Median	165,6	165,1	166,0
Minimum	143,0	143,0	151,1
Maximum	210,5	210,5	193,0
ECOG-PS, n (%)			
0	26 (26,5)	19 (32,2)	7 (17,9)
1	72 (73,5)	40 (67,8)	32 (82,1)
Raucherstatus			
Raucher	13 (13,3)	8 (13,6)	5 (12,8)
Ex-Raucher	56 (57,1)	33 (55,9)	23 (59,0)
niemals geraucht	29 (29,6)	18 (30,5)	11 (28,2)
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.1.2.1 [6]. 1L: erste Linie; 2L+: ab der zweiten Linie; ECOG-PS: <i>Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung)			

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen: BRAF-Status (lokale Tests) aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib		
	Alle N=98	1L N=59	2L+ N=39
Charakteristikum			
Getestete Probe			
ctDNA (Plasma)	22 (22,4)	15 (25,4)	7 (17,9)
FFPE-Gewebe (Tumorgewebe)	76 (77,6)	44 (74,6)	32 (82,1)
Status der Gewebeproben			
frisch	31 (31,6)	21 (35,6)	10 (25,6)
archiviert	45 (45,9)	23 (39,0)	22 (56,4)
keine Angabe	22 (22,4)	15 (25,4)	7 (17,9)
Ort der Probenentnahme			
Primärtumor	40 (40,8)	24 (40,7)	16 (41,0)
Metastasen	34 (34,7)	20 (33,9)	14 (35,9)
unbekannt	2 (2,0)	0	2 (5,1)
keine Angabe	22 (22,4)	15 (25,4)	7 (17,9)
Bestrahlungsstatus des Ortes der Probenentnahme			
nein	76 (77,6)	44 (74,6)	32 (82,1)
keine Angabe	22 (22,4)	15 (25,4)	7 (17,9)
Verfahren der lokalen BRAF-Testung			
PCR	26 (26,5)	15 (25,4)	11 (28,2)
NGS-basierter Assay	71 (72,4)	44 (74,6)	27 (69,2)
andere	1 (1,0)	0	1 (2,6)
Lokale BRAF-V600-Testergebnisse^a			
V600D ^b	1 (1,0)	0	1 (2,6)
V600E	98 (100)	59 (100)	39 (100)
<p>a: Es kann mehr als ein Testergebnis ausgewählt werden; daher kann ein Studienteilnehmer in mehreren Zeilen gezählt werden.</p> <p>b: Co-Mutation mit V600E</p> <p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabelle 14.1.2.2 [6]; [59].</p> <p>1L: erste Linie; 2L+: ab der zweiten Linie; BRAF: <i>rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B</i>; ctDNA: <i>circulating tumor DNA</i> (Zirkulierende Tumor-DNA); FFPE: Formalin-fixiert Paraffin-eingebettet; N: Gesamtzahl an Patienten; NGS: <i>next generation sequencing</i>; PCR: <i>polymerase chain reaction</i> (Polymerase-Ketten-Reaktion)</p>			

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen: Krankheits- und Patientenmerkmale aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib		
	Alle N=98	1L N=59	2L+ N=39
Charakteristikum			
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Beginn der Studienbehandlung (Monate)			
n	98	59	39
Mittelwert	15,0	10,2	22,4
SD	23,7	22,8	23,4
Median	3,4	1,8	11,8
Minimum	0,5	0,5	1,2
Maximum	122,8	122,8	86,6
TNM (AJCC-Staging) bei Studienbeginn, n (%)			
IV	39 (39,8)	20 (33,9)	19 (48,7)
IV-A	32 (32,7)	25 (42,4)	7 (17,9)
IV-B	27 (27,6)	14 (23,7)	13 (33,3)
Histologie des Tumors, n (%)			
Adenokarzinom	95 (96,9)	57 (96,6)	38 (97,4)
Plattenepithelkarzinom	2 (2,0)	1 (1,7)	1 (2,6)
andere	1 (1,0)	1 (1,7)	0
Hirnmetastasen, n (%)			
ja	8 (8,2)	4 (6,8)	4 (10,3)
nein	90 (91,8)	55 (93,2)	35 (89,7)
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.1.3.1 [6]. 1L: erste Linie; 2L+: ab der zweiten Linie; AJCC: <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); TNM: Tumor, Nodus, Metastasen			

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene systemische Krebstherapien (alle Stadien) aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib		
	Alle N=98	1L N=59	2L+ N=39
Charakteristikum			
Anzahl an Patienten mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung, n (%)	43 (43,9)	4 (6,8)	39 (100)
Mindestens eine Immuntherapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie)	24 (24,5)	0	24 (61,5)
PD-1/PD-L1-Monotherapie	12 (12,2)	0	12 (30,8)
PD-1/PD-L1-Kombinationstherapie (mit Chemotherapie oder anderer Immuntherapie)	12 (12,2)	0	12 (30,8)
mindestens eine Chemotherapie ohne Immuntherapie	23 (23,5)	4 (6,8)	19 (48,7)
mindestens eine TKI-Behandlung	0	0	0
Gesamtzahl der Vortherapien, n (%)			
1	36 (36,7)	2 (3,4)	34 (87,2)
2	6 (6,1)	2 (3,4)	4 (10,3)
3	1 (1,0)	0	1 (2,6)
Gesamtzahl der Vortherapien			
n	43	4	39
Mittelwert	1,2	1,5	1,2
SD	0,45	0,58	0,43
Median	1,0	1,5	1,0
Minimum	1	1	1
Maximum	3	2	3
Therapiesetting bei letzter Medikation^a, n (%)			
neoadjuvant	1 (1,0)	1 (1,7)	0
adjuvant	3 (3,1)	3 (5,1)	0
metastasiert	29 (29,6)	0	29 (74,4)
Erhaltungstherapie	3 (3,1)	0	3 (7,7)
lokal fortgeschritten	3 (3,1)	0	3 (7,7)
palliativ	4 (4,1)	0	4 (10,3)
andere	0	0	0
a: Die letzte Medikation wird auf der Grundlage des letzten Enddatums aller früheren Behandlungskomponenten definiert.			
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population.			
Datenschnitt: 19.07.2023.			
Quelle: Tabelle 14.1.4.2.1 [6].			
1L: erste Linie; 2L+: ab der zweiten Linie; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung); PD-1: <i>programmed cell death protein-1</i> ; PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i> ; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene systemische Krebstherapie bei metastasierter Erkrankung (2L+) aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib
Charakteristikum	2L+ N=39
Anzahl der Patienten mit mindestens einer vorangegangenen systemischen Behandlung bei metastasierter Erkrankung, n (%)	39 (100)
mindestens eine Immuntherapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie) ^a	24 (61,5)
PD-1/PD-L1-Monotherapie	12 (30,8)
PD-1/PD-L1-Kombinationstherapie (mit Chemotherapie oder anderer Immuntherapie)	12 (30,8)
mindestens eine Chemotherapie ohne Immuntherapie	18 (46,2)
mindestens eine TKI-Behandlung	0
Gesamtzahl der Therapien bei metastasierter Erkrankung, n (%)	
1	36 (92,3)
2	2 (5,1)
3	1 (2,6)
n	39
Mittelwert	1,1
SD	0,38
Median	1,0
Minimum	1
Maximum	3
Bestes Ansprechen unter der ersten Therapie bei metastasierter Erkrankung^a, n (%)	
vorangegangene Immuntherapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie)	
vollständiges Ansprechen (CR)	1 (4,8)
partielleres Ansprechen (PR)	4 (19,0)
stabile Erkrankung	6 (28,6)
fortschreitende Erkrankung	7 (33,3)
nicht auswertbar	0
unbekannt	2 (9,5)
nicht anwendbar	1 (4,8)
PD-1/PD-L1-Monotherapie	
vollständiges Ansprechen (CR)	0
partielleres Ansprechen (PR)	2 (22,2)
stabile Erkrankung	1 (11,1)
fortschreitende Erkrankung	4 (44,4)
nicht auswertbar	0
unbekannt	2 (22,2)
nicht anwendbar	0
PD-1/PD-L1-Kombinationstherapie (mit Chemotherapie oder anderer Immuntherapie)	
vollständiges Ansprechen (CR)	1 (8,3)
partielleres Ansprechen (PR)	2 (16,7)
stabile Erkrankung	5 (41,7)

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib
Charakteristikum	2L+ N=39
fortschreitende Erkrankung	3 (25,0)
nicht auswertbar	0
unbekannt	0
nicht anwendbar	1 (8,3)
Vorangegangene Chemotherapie ohne Immuntherapie	
vollständiges Ansprechen (CR)	0
partielltes Ansprechen (PR)	4 (22,2)
stabile Erkrankung	6 (33,3)
fortschreitende Erkrankung	5 (27,8)
nicht auswertbar	0
unbekannt	3 (16,7)
nicht anwendbar	0
Zeit vom Beginn der letzten Behandlung bei metastasierter Erkrankung bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Monate)^{b, c}	
Vorangegangene Immuntherapie (Monotherapie oder Kombinationstherapie)	
n	15
Mittelwert	11,6
SD	10,1
Median	8,5
Minimum	1,6
Maximum	40,4
PD-1/PD-L1-Monotherapie	
n	10
Mittelwert	11,8
SD	11,7
Median	8,5
Minimum	1,6
Maximum	40,4
PD-1/PD-L1-Kombinationstherapie (mit Chemotherapie oder anderer Immuntherapie)	
n	5
Mittelwert	11,2
SD	6,7
Median	8,5
Minimum	4,6
Maximum	20,0
Vorangegangene Chemotherapie ohne Immuntherapie	
n	12
Mittelwert	12,4
SD	23,2
Median	5,7
Minimum	1,5
Maximum	84,8

Studie PHAROS Charakteristikum	Encorafenib/Binimetinib 2L+ N=39
<p>a: Drei Patienten wurden ergänzend in die Immuntherapie-Gruppe aufgenommen, da sie zunächst eine Chemotherapie und anschließend eine Immuntherapie erhielten.</p> <p>Hinweis: Die systemische Behandlung einer metastasierten Erkrankung umfasst Behandlungen, die als Palliativ- oder Erhaltungstherapie, bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung verabreicht werden.</p> <p>b: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl an Patienten, die diese Art von Medikament bereits für die Erstlinienbehandlung der Metastasen erhalten hatten.</p> <p>c: Progression der Erkrankung bedeutet das Fortschreiten der Krankheit unter dem letzten Medikament.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.1.4.2.2 [6].</p> <p>2L+: ab der zweiten Linie; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PD-1: <i>programmed cell death protein-1</i>; PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>; SD: <i>standard deviation</i> (Standardabweichung)</p>	

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene systemische Krebstherapie bei metastasierter Erkrankung (2L+) nach ATC-Klassifikation und bevorzugter Bezeichnung aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib
ATC-KLASSIFIKATION	2L+
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	N=39 n (%)
Jegliche ATC-Klassifikation	39 (100)
PLATINVERBINDUNGEN	27 (69,2)
Carboplatin	20 (51,3)
Cisplatin	7 (17,9)
PD-1/PD-L1-HEMMSTOFFE	23 (59,0)
Pembrolizumab	16 (41,0)
Durvalumab	5 (12,8)
Nivolumab	2 (5,1)
FOLSÄURE-ANALOGA	22 (56,4)
Pemetrexed	17 (43,6)
Pemetrexed-Natrium-Heptahydrat	5 (12,8)
TAXANE	5 (12,8)
Paclitaxel	4 (10,3)
Docetaxel	1 (2,6)
PRÜFPRÄPARAT	2 (5,1)
Prüfpräparat, das im Rahmen anderer Studien verabreicht wurde	2 (5,1)
ANDERE MONOKLONALE ANTIKÖRPER UND ANTIKÖRPER- WIRKSTOFF-KONJUGATE	1 (2,6)
Ipilimumab	1 (2,6)
PODOPHYLLOTOXIN-DERIVATE	1 (2,6)
Etoposid	1 (2,6)
<p>Die ATC-Codes sind in absteigender Häufigkeit in der Spalte „Vorherige Behandlung“ sortiert. Die systemische Behandlung einer metastasierten Erkrankung umfasst Behandlungen, die als Palliativ- oder Erhaltungstherapie, bei lokal fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung verabreicht werden.</p> <p>Ein Medikament/eine Therapie kann in mehr als einer ATC-Klassifikation erscheinen. Die Medikamente wurden gemäß <i>WHO Drug Dictionary</i> vom 01. März 2023 kodiert.</p> <p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.1.4.3 [6].</p> <p>2L+: ab der zweiten Linie; ATC: anatomisch-therapeutisch-chemisch; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PD-1: <i>programmed cell death protein-1</i>; PD-L1: <i>programmed cell death protein ligand-1</i>; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>	

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen: vorangegangene Strahlentherapie zur Krebsbehandlung aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie PHAROS	Encorafenib/Binimetinib		
	Alle N=98	1L N=59	2L+ N=39
Strahlentherapie			
Vorherige Strahlentherapie, n (%)			
ja	26 (26,5)	9 (15,3)	17 (43,6)
nein	72 (73,5)	50 (84,7)	22 (56,4)
Zeit zwischen Ende der letzten Strahlentherapie und Beginn der Behandlung^a			
<1 Monat	8 (30,8)	4 (44,4)	4 (23,5)
1 - <6 Monate	6 (23,1)	1 (11,1)	5 (29,4)
6 - <12 Monate	6 (23,1)	1 (11,1)	5 (29,4)
≥12 Monate	6 (23,1)	3 (33,3)	3 (17,6)
<p>a: Die letzte Strahlentherapie basiert auf dem Enddatum. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl an Patienten mit vorheriger Strahlentherapie. Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.1.4.4 [6]. 1L: erste Linie; 2L+: ab der zweiten Linie; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten</p>			

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

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

Studie mit Encorafenib/Binimetinib

Die Evidenz für die klinische Wirksamkeit von Encorafenib/Binimetinib in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation basiert auf den Daten der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch laufenden Zulassungsstudie PHAROS (Tabelle 4-39) [6, 57].

Studiendesign

Die PHAROS-Studie ist eine offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem, metastasiertem NSCLC. Die Studie wird derzeit an 48 Studienzentren in 5 Ländern aus den Regionen USA, Südkorea und Europa durchgeführt (Tabelle 4-39). Der erste Patient wurde am 04.06.2019, der letzte Patient am 02.06.2022 eingeschlossen [5, 59]. Das Studienende ist für den 01.10.2024 geplant [5].

Die Studie umfasst eine Screeningphase von bis zu 28 Tagen, ferner pro Patient 28-tägige Behandlungszyklen (± 3 Tage) bis zum Fortschreiten der Erkrankung, einer nicht akzeptablen Toxizität, der Rücknahme der Einwilligung, dem Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, dem Tod oder dem Ende der Studie, sowie eine geplante Nachbeobachtungszeit zur Sicherheit von 30 Tagen (± 7 Tage) nach Visite am Ende der Behandlung (*end of treatment* [EOT]), zum Überleben mindestens alle 12 Wochen (± 7) Tage, zum Verlauf der Erkrankung nach einem Abbruch der Behandlung, der nicht auf ein Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen ist, alle 8 Wochen (± 7 Tage) innerhalb der ersten 12 Monate, danach alle 12 Wochen, und eine dermatologische Nachbeobachtung alle 8 Wochen bis 6 Monate nach der letzten Dosis Encorafenib (Tabelle 4-39 und Abbildung 4).

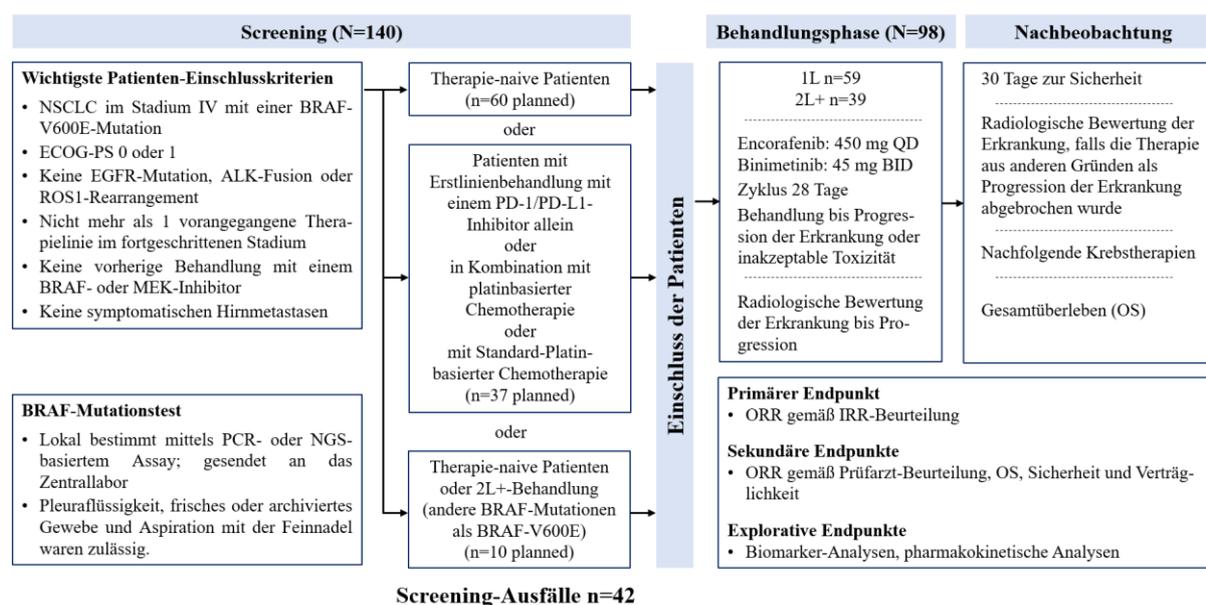


Abbildung 4: Studiendesign PHAROS (NCT03915951); basierend auf [59]

Studienpopulation

In die PHAROS-Studie wurden Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigtem BRAF-V600E-mutiertem NSCLC Stadium IV (M1a, M1b, M1c) gemäß der AJCC 8th Edition und messbarer Erkrankung nach den RECIST-Kriterien Version v1.1 eingeschlossen [36, 60]. Es konnten therapienaive Patienten oder vorbehandelte Patienten, die a) eine Erstlinienbehandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie erhalten hatten oder b) eine Erstlinienbehandlung mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Inhibitor allein oder in Kombination mit einer platinbasierten

Chemotherapie oder in Kombination mit einer Immuntherapie (z. B. Ipilimumab) mit oder ohne platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten, eingeschlossen werden.

Um im Rahmen des Zulassungsprozesses nach FDA-Konsultation der differenzierten Betrachtung von therapienaiven und vorbehandelten Patienten Rechnung zu tragen, sollte gemäß Studienprotokoll sichergestellt werden, dass mindestens 60 therapienaive Patienten und 37 vorbehandelte Patienten in die Studie aufgenommen werden (Protokoll Version 4; [57]).

Die Eignung der Patienten wurde auf Grundlage des schriftlichen Nachweises aus einem lokalen pathologischen Bericht für eine BRAF-V600E-Mutation im Tumorgewebe oder Blut, bestimmt durch einen PCR- oder *next generation sequencing* (NGS)-basierten lokalen Labortest, festgestellt. Andere, weniger häufige BRAF-V600-Mutationen der Klasse 1 (z. B. K oder D) konnten nach Rücksprache mit dem Sponsor ebenfalls zulässig sein. Nicht geeignet für die Teilnahme an der Studie waren Patienten mit EGFR-Mutation (*epidermal growth factor receptor*), ALK-Fusion (Anaplastische Lymphomkinase) oder ROS1-Rearrangement (*c-ros oncogene 1, receptor tyrosine kinase*).

Weitere wichtige Einschlusskriterien waren ein ECOG-PS von 0 oder 1 sowie nicht mehr als eine vorherige Behandlungslinie in der fortgeschrittenen bzw. metastasierten Phase. Patienten, die eine vorherige Behandlung mit einem BRAF- oder MEK-Inhibitor erhalten hatten, waren ebenso wie Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen nicht für die Teilnahme an der Studie geeignet.

Zielkriterien

Das primäre Zielkriterium der PHAROS-Studie ist der Endpunkt ORR, definiert als vollständiges Ansprechen oder Teilansprechen gemäß RECIST Version v1.1 bestimmt durch eine unabhängige radiologische Bewertung ab dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung bis zum Datum der ersten Dokumentation einer Progression der Erkrankung (*progressive disease* [PD]), Tod oder Beginn einer neuen Therapielinie (SAP Version 3.0; [57]). Ferner werden das progressionsfreie Überleben, die Dauer des Ansprechens, das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Encorafenib/Binimetinib als sekundäre Zielkriterien untersucht. Weitere Studienziele umfassen die Beurteilung der Laborparameter, Vitalparameter sowie physikalische Untersuchungen (u. a. Elektrokardiogramm [EKG], Echokardiogramm, Radionuklid-Ventrikulographie (*multigated acquisition* [MUGA])). Und schließlich werden Plasmakonzentrations-Zeit-Profile erstellt, und es erfolgen Pharmakokinetik (PK)-Parameter-Schätzungen für Encorafenib und seinen Metaboliten LHY746 und Binimetinib sowie auch genomische Analysen von zirkulierender Tumor-DNA (*circulating tumor DNA* [ctDNA]) in Blutproben.

Studienmedikation

Die Patienten erhalten sowohl in 1L als auch 2L+ die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur oralen Einnahme als Prüflintervention (Tabelle 4-40). Die Einnahme von Encorafenib erfolgt in einer Dosierung von 450 mg einmal täglich, die von Binimetinib mit 45 mg zweimal täglich. Die Behandlungsdauer beträgt 28 Tage je Zyklus und wird fortgesetzt bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht-akzeptabler Toxizitäten, dem Zurückziehen

der Einwilligungserklärung durch den Patienten, dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie, Tod oder Studienende. Bei einzelnen Patienten kann die Dosis auf der Grundlage von im Protokoll festgelegten Behandlungsänderungen reduziert oder unterbrochen werden [57].

Datenschnitte

Das Studienprotokoll sieht zwei Interimsanalysen vor: Eine Zwischenanalyse kann für nicht therapienaive Patienten erfolgen, nachdem etwa 90 % (N=54) der geplanten therapienaiven Patienten (N=60) in die Studie aufgenommen wurden, eine zweite Zwischenanalyse sechs Monate, nachdem der letzte therapienaive Patient in die Studie aufgenommen wurde.

De facto wurden unabhängig von den geplanten Interimsanalysen bisher insgesamt drei Datenschnitte durchgeführt: Der 1. Datenschnitt erfolgte am 22.09.2022 und ist identisch mit dem primären Abschlussdatum der Studie (*primary completion date*; [57]). Eine weitere ungeplante Analyse wurde auf Anfrage der FDA als 4-monatiges Sicherheitsupdate nach dem primären Datenbankschluss mit Datenschnitt zum 22.01.2023 durchgeführt und der EMA ergänzend zum 1. Datenschnitt mit dem Zulassungsantrag eingereicht [2. Datenschnitt; [39]]. Der Datenschnitt für die im vorliegenden Nutzendossier präsentierten Analysen erfolgte am 19.07.2023 und wurde zur Beantwortung der *list of questions* im europäischen Zulassungsprozess erstellt (3. Datenschnitt; [6, 61]).

Zum Zeitpunkt des 3. Datenschnitts vom 19.07.2023 waren 98 Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit metastasiertem BRAF-V600-mutiertem NSCLC in die PHAROS-Studie eingeschlossen, wovon sich 59 Patienten (60,2 %) in der 1L und 39 Patienten (39,8 %) in der 2L+ befanden.

Studiendauer und Analysezeitraum

Die Studie läuft zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch. Der erste Patient wurde am 04.06.2019 eingeschlossen; das Studienende ist für den 31.12.2024 geplant [5]. Der Abschluss der Studie erfolgt grundsätzlich zwei Jahre nach Beginn der Behandlung des letzten eingeschlossenen Patienten oder zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten verstorben sind, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder nicht mehr weiterverfolgt werden können.

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19.07.2023 betrug die Behandlung im Fall aller Patienten im Median 9,8 Monate, die mediane Beobachtungsdauer betrug 24,8 Monate (Tabelle 4-48). Patienten in der 1L wurden über 16,3 Monate (Median) mit der Kombination Encorafenib/Binimetinib behandelt, die mediane Beobachtungsdauer betrug 26,6 Monate; Patienten in der 2L+ wurden im Median mit 5,5 Monaten kürzer mit Encorafenib/Binimetinib behandelt sowie im Median über 15,2 Monate beobachtet.

Tabelle 4-48: Übersicht zu Studienzeiten aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studienzeiten (Monate) Median	Alle	1L	2L+
Behandlungsdauer (Monate), beide Arzneimittel	9,8	16,3	5,5
Behandlungsdauer (Monate), Encorafenib	9,8	16,3	5,5
Behandlungsdauer (Monate), Binimetinib	9,2	16,3	5,5
Beobachtungsdauer (Monate)	24,8	26,6	15,2
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Die Behandlungsdauer entspricht pro Patient jeweils dem letzten Behandlungsdatum - erstem Behandlungsdatum + 1, umgerechnet in Monate durch Division durch 30,4375. Die Beobachtungsdauer entspricht pro Patient jeweils dem letzten Datum, an dem bekannt war, dass der Patient am Leben ist – Datum des <i>Informed Consent</i> + 1, umgerechnet in Monate durch Division durch 30,4375. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p>			

Analysesets und Gruppendifinition

Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Kombinationstherapie erhalten haben, bilden die Sicherheits-Population. Basierend auf der Sicherheits-Population wurden die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen gesamthaft für alle Patienten unabhängig von der Therapielinie (N=98), für Patienten in der Erstlinienbehandlung (1L; N=59) und für Patienten nach Erstlinienbehandlung (2L+; N=39) durchgeführt.

Patientenfluss

Insgesamt durchliefen 140 Patienten die Screening-Phase (Abbildung 4). 98 Patienten aus 48 Studienzentren in 5 Ländern gingen in die Behandlungsphase ein und erhielten mindestens eine Dosis der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19.07.2023 waren noch 23 Patienten (23,5 %) unter Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib. Insgesamt hatten 75 Patienten (76,5 %) die Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib abgebrochen, wovon 26 Patienten (26,5 %) weiterhin hinsichtlich Krankheitsprogression oder Gesamtüberleben nachbeobachtet werden; bei 49 Patienten (50 %) ist die Studie zwischenzeitlich beendet [6].

Patientencharakteristika

In Tabelle 4-41 bis Tabelle 4-47 sind die Charakteristika der in die Studie PHAROS eingeschlossenen Patienten zu Baseline dargestellt.

Insgesamt waren die demografischen Charakteristika der Patienten in der 1L und 2L+ zu Baseline vergleichbar. Das mediane Alter in der Gesamtpopulation betrug 69,5 Jahre (Spanne: 47–86), wobei die Mehrheit der Patienten (63,3 %) älter als 65 Jahre war (Tabelle 4-41). Es wurden insgesamt etwas mehr Frauen (53,1 %) als Männer (46,9 %) in die Studie aufgenommen. Zudem gab es einen leichten Unterschied in der Geschlechterverteilung zwischen

den therapienaiven und vorbehandelten Patienten. Der Anteil an weiblichen Patienten in der Erstlinienbehandlung betrug 55,9 % und 48,7 % nach Erstlinienbehandlung. Insgesamt war die Mehrheit der Patienten weißer Abstammung (87,8 %) und ehemalige oder aktuelle Raucher (70,4 %). Die Verteilung des ECOG-PS unterschied sich zwischen den Patienten in 1L und 2L+. Ein ECOG-PS von 1 wurde für 67,8 % der therapienaiven Patienten und 82,1 % der vorbehandelten Patienten berichtet.

Alle 98 in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen eine BRAF-V600E-Mutation auf, die von einem lokalen Labor bestimmt worden war (Tabelle 4-42). Bei einem Patienten in der Erstlinienbehandlung lag neben der V600E-Mutation auch eine V600D-Mutation vor. Dieser Patient wurde für die Datenanalyse als Träger der V600E-Mutation betrachtet.

Die Zeit von der Erstdiagnose bis zur Studienbehandlung betrug im Median 1,77 Monate (Spanne: 0,5–122,8) für die Patienten in der Erstlinienbehandlung und 11,76 Monate (Spanne: 1,2–86,6) für die Patienten ab der zweiten Linie (Tabelle 4-43). Zu Baseline war der histologische Befund bei 96,9 % der Patienten ein Adenokarzinom, und alle Patienten wiesen eine metastasierte Erkrankung auf. Bei insgesamt 8,2 % der Patienten wurden Hirnmetastasen diagnostiziert. Von Hirnmetastasen waren mehr Patienten in der Erstlinienbehandlung als ab der zweiten Linie betroffen (10,3 % versus 6,8 %).

Die letzten vorangegangenen systemischen Therapien vor Studieneinschluss umfassten bei Patienten in der 1L neoadjuvante und adjuvante Therapien. So hatten 4 therapienaive Patienten (6,8 %) zuvor eine systemische Behandlung (Tabelle 4-44).

Bei Patienten in der 2L+ konnten die letzten vorangegangenen systemischen Therapien im metastasierten, lokal fortgeschrittenen oder palliativen Setting, sowie als Erhaltungstherapie erfolgen.

Alle vorbehandelten Patienten hatten im Vorfeld der Studie mindestens eine systemische Therapie erhalten (siehe Tabelle 4-44). Die Behandlung umfasste bei 61,5 % der Patienten in der 2L+ mindestens eine Immuntherapie (PD-1/PD-L1-Monotherapie oder Kombinationstherapie) und bei 48,7 % der Patienten mindestens eine Chemotherapie ohne Immuntherapie. Kein Patient hatte zuvor einen Tyrosinkinase-Hemmer (TKI) erhalten. Die Mehrheit der Patienten ab der zweiten Linie (92,3 %) erhielt lediglich eine vorangegangene Therapie für eine metastasierende Erkrankung (siehe Tabelle 4-45). Zwei Patienten (5,1 %) erhielten zwei und ein Patient (2,6 %) drei vorangegangene Therapien.

Zu den am häufigsten eingesetzten Krebstherapien im metastasierten Stadium gehörten Platinverbindungen (27 Patienten; 69,2 %), PD-1/PDL-1-Hemmstoffe (23 Patienten; 59,0 %) und Folsäure-Analoga (22 Patienten; 56,4 %) (siehe Tabelle 4-46).

Bei der Mehrheit der vorbehandelten Patienten war das beste Ansprechen unter der ersten Therapie bei metastasierter Erkrankung eine stabile Erkrankung (6 Patienten [28,6 %] mit vorangegangener Immuntherapie als Mono- oder Kombinationstherapie und 6 Patienten [33,3 %] mit vorangegangener Chemotherapie ohne Immuntherapie) oder ein Fortschreiten der

Erkrankung (7 Patienten [33,3 %] mit vorangegangener Immuntherapie als Mono- oder Kombinationstherapie und 5 Patienten [27,8 %] mit vorangegangener Chemotherapie ohne Immuntherapie) (siehe Tabelle 4-45).

Zu Baseline hatten 9 Patienten (15,3 %) in der Erstlinienbehandlung und 17 Patienten (43,6 %) ab der zweiten Linie bereits eine Strahlentherapie erhalten (siehe Tabelle 4-47).

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
PHAROS	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie wird insgesamt als hoch bewertet, da es sich um eine einarmige, nicht vergleichende Kohortenstudie handelt.

Damit entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Studie	Gesamtüberleben	Tumoransprechen	Progressionsfreies Überleben	Sicherheit und Verträglichkeit
PHAROS	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – 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 4-51: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PHAROS	<p>Das Gesamtüberleben als Maß für die Mortalität ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie.</p> <p>Der Endpunkt ist definiert als die Zeit (in Monaten) von der ersten Dosis der Studienmedikation Encorafenib/Binimetinib bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache (Protokoll Version 5; [39]).</p> <p><u>Zensierung:</u> Wurde bis zum Datum des Datenschnitts der Analyse kein Tod beobachtet, so wurde das Gesamtüberleben zum Datum des letzten Kontakts eines Patienten zensiert, es sei denn, der Tod oder das Datum des letzten Kontakts lagen nach dem Datum des Datenschnitts. In diesem Fall wurde das Gesamtüberleben zum Datum des Datenschnitts zensiert (SAP Version 3.0; [39]).</p> <p><u>Nachbeobachtung des Überlebens:</u> Sobald ein Patient die letzte Dosis der Studienbehandlung erhält, ein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt wird oder eine neue Krebstherapie beginnt, tritt der Patient in die Nachbeobachtungsphase hinsichtlich des Überlebens. Im Rahmen der Nachbeobachtung soll ein Patient mindestens alle 12 Wochen (± 7 Tage) telefonisch, per E-Mail oder durch einen Besuch vor Ort vom Patienten oder seinem Betreuer kontaktiert werden, und zwar bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung, bis zum Zeitpunkt, zu dem der Patient vorzeitig nicht mehr nachverfolgt werden konnte (<i>Loss-to-follow-up</i>), bis zum Tod oder bis zum definierten Ende der Studie, je nachdem, was zuerst eintritt. Der Überlebensstatus wird bei jeder Nachuntersuchung erfasst (Protokoll Version 5; [39]).</p> <p><u>Auswertung:</u> Die Auswertung des Endpunktes „Gesamtüberleben“ erfolgte anhand der Population des <i>safety analysis set</i> (Sicherheits-Population), die aus allen Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP Version 3.0; [39]).</p> <p>Das Gesamtüberleben (OS) wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-Konfidenzintervall sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (SAP v3.0 final; [39]).</p> <p>Die Analysen zum Gesamtüberleben basieren auf dem Datenschnitt vom 19.07.2023 [6, 61].</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Tabelle 4-52: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

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

Bei der Zulassungsstudie PHAROS handelt es sich um eine einarmige Kohortenstudie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

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.

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

Ergebnistabellen und -grafiken

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensurierung n (%)	Überlebenszeit (Monate) Median [95 %-KI]
Alle Patienten			
98	39 (39,8 %)	59 (60,2 %)	n. e. [26,7; n. e.]
Erstlinienbehandlung (1L)			
59	22 (37,3 %)	37 (62,7 %)	n. e. [26,7; n. e.]
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)			
39	17 (43,6 %)	22 (56,4 %)	30,3 [14,1; n. e.]

Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population.
Mediane und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet [3].
Datenschnitt: 19.07.2023.
Quelle: Tabelle 14.2.14 [6].
KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. e.: nicht erreicht

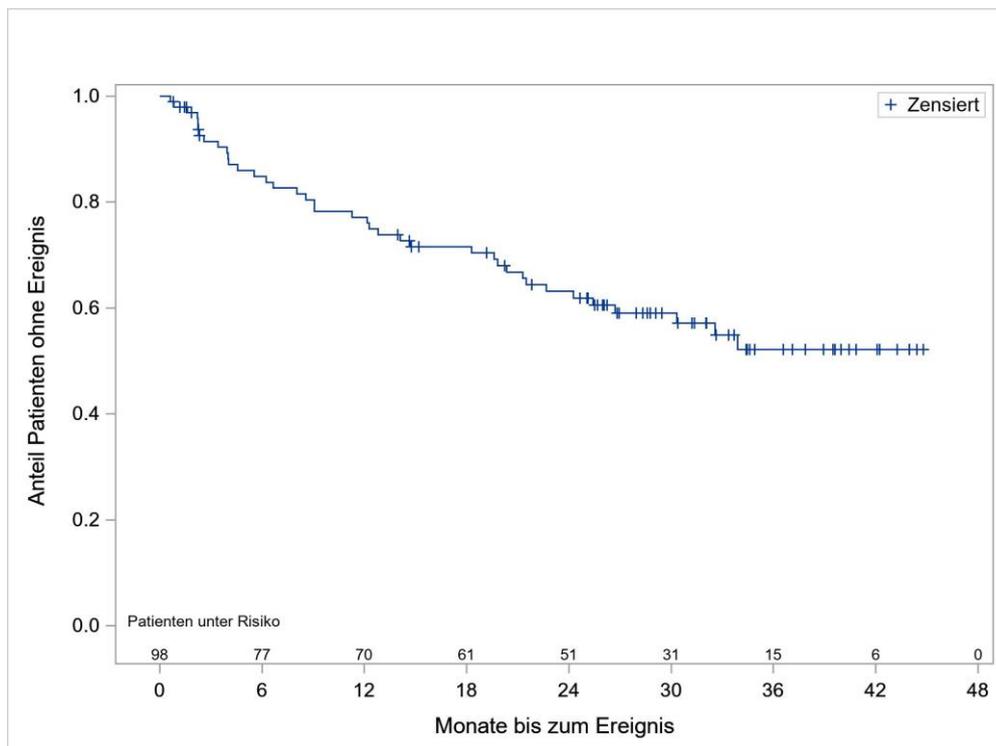


Abbildung 5: KM-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

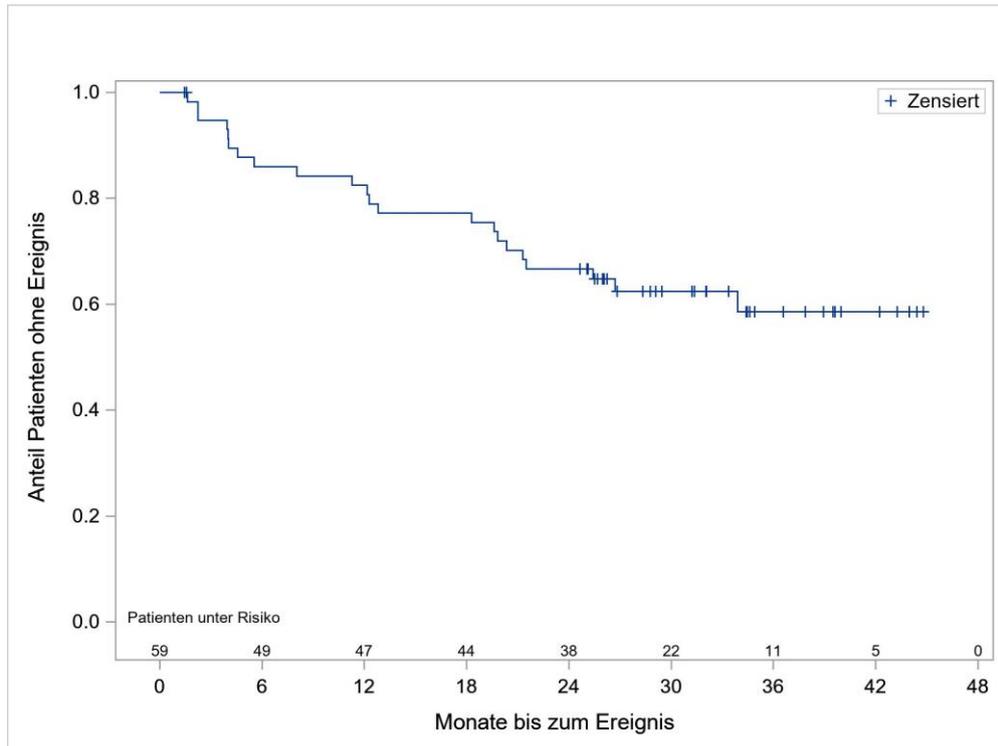


Abbildung 6: KM-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

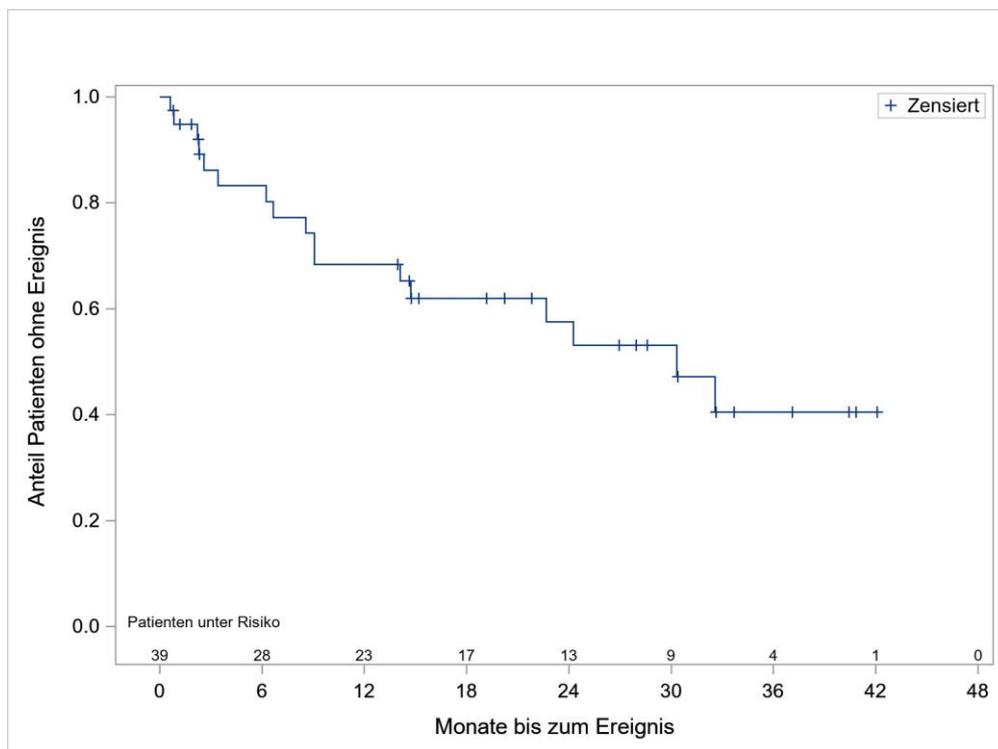


Abbildung 7: KM-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

Zusammenfassung

Alle Patienten

Unabhängig von der Therapielinie starben in der PHAROS-Studie bis zum Datenschnitt vom 19.07.2023 insgesamt 39 der 98 Patienten (39,8 %). Die mediane Beobachtungsdauer betrug im Fall aller Patienten 24,8 Monate (Tabelle 4-53 und Abbildung 5). Die mediane Überlebenszeit wurde bei den Patienten nicht erreicht (95 %-KI [26,7; n. e.]; Monate) (Tabelle 4-53 und Abbildung 5).

Patienten in der Erstlinienbehandlung

Unter Erstlinienbehandlung mit Encorafenib/Binimetinib verstarben 22 von 59 Patienten (37,3 %). Die mediane Überlebenszeit wurde bei Patienten in der Erstlinienbehandlung ebenfalls nicht erreicht (95 %-KI [26,7; n. e.]; Monate) (Tabelle 4-53 und Abbildung 6). Die mediane Beobachtungsdauer betrug für Patienten in der Erstlinienbehandlung 26,6 Monate (Abbildung 6).

Patienten nach Erstlinienbehandlung

Von den 39 ab der zweiten Linie mit Encorafenib/Binimetinib behandelten Patienten verstarben 17 Patienten (43,6 %). Die mediane Überlebenszeit betrug bei diesen Patienten 30,3 Monate (95 %-KI [14,1; n. e.]) (Tabelle 4-53 und Abbildung 7). Die mediane Beobachtungsdauer lag für Patienten ab der zweiten Linie bei 15,2 Monaten (Abbildung 7).

4.3.2.3.2 Tumoransprechen – 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 4-54: Operationalisierung von „Tumoransprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PHAROS	<p>Zum Endpunkt „Tumoransprechen“ werden im Folgenden die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens berichtet.</p> <p>Der primäre Endpunkt in der Studie PHAROS ist die objektive Ansprechrate bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-Mutation bestimmt durch eine unabhängige radiologische Bewertung (auf der Grundlage lokaler Tests; SAP Version 3.0; [57]).</p> <p>Die ORR ist definiert als vollständiges Ansprechen oder Teilansprechen gemäß RECIST Version v1.1, die durch eine erneute Bewertung nach frühestens 4 Wochen bestätigt werden.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Bildgebende Untersuchungen sollen ab dem Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung über 12 Monate alle 8 Wochen (± 1 Woche) und danach alle 12 Wochen (± 1 Woche) durchgeführt werden, und zwar bis zum Fortschreiten der Erkrankung gemäß RECIST v1.1, bis zum Widerruf der Einwilligung, bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, bis zum Verlust des Teilnehmers zur Nachbeobachtung, bis zum Tod oder bis zum definierten Ende der Studie (SAP v3.0 final; [57]).</p> <p><u>Auswertung:</u> Zur Beschreibung der ORR wird der Anteil an Patienten angegeben, die als bestes Gesamtansprechen eine CR oder PR erreicht haben sowie das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall.</p> <p>Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zum frühesten Datum des Fortschreitens der Erkrankung, wie es durch IRR gemäß RECIST v1.1 bestimmt wurde, oder bis zum Tod jedweder Ursache.</p> <p><u>Zensierung:</u> Ist ein Teilnehmer mit einer CR oder PR zum Zeitpunkt des Datenschnitts oder zum Zeitpunkt des Beginns einer neuen Krebstherapie weder progredient noch verstorben, so wird er zum Zeitpunkt der letzten Tumorbewertung zensiert.</p> <p><u>Auswertung:</u> Die DOR wird als mediane Dauer des Ansprechens unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-Konfidenzintervall sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (SAP v3.0 final; [39]).</p> <p>Die Auswertung des Endpunktes „Tumoransprechen“ erfolgte anhand der Population des <i>safety analysis set</i> (Sicherheits-Population), die aus allen Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP Version 3.0; [39]).</p> <p>Die Analysen zum Tumoransprechen basieren auf dem Datenschnitt vom 19.07.2023 [6].</p>

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

Tabelle 4-55: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

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

Bei der Zulassungsstudie PHAROS handelt es sich um eine einarmige Kohortenstudie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

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.

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.

Ergebnistabellen und -grafiken

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektive Ansprechrare“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Objektive Ansprechrare					
62/98	63,3 [52,9; 72,8]	44/59	74,6 [61,6; 85,0]	18/39	46,2 [30,1; 62,8]
Die Auswertungen basieren auf der ITT-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.2.1. IRR: <i>independent radiology review</i> (Unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten					

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensurierung n (%)	DOR (Monate) Median [95 %-KI]
Alle Patienten			
62	25 (40,3 %)	37 (59,7%)	40,0 [16,7; n. e.]
Erstlinienbehandlung (1L)			
44	17 (38,6%)	27 (61,4%)	40,0 [23,1; n. e.]
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)			
18	8 (44,4%)	10 (55,6%)	16,7 [7,4; n. e.]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Mediane und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet [3]. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.2.8 [6]. DOR: <i>duration of response</i> (Dauer des Ansprechens); IRR: <i>independent radiology review</i> (Unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. e.: nicht erreicht			

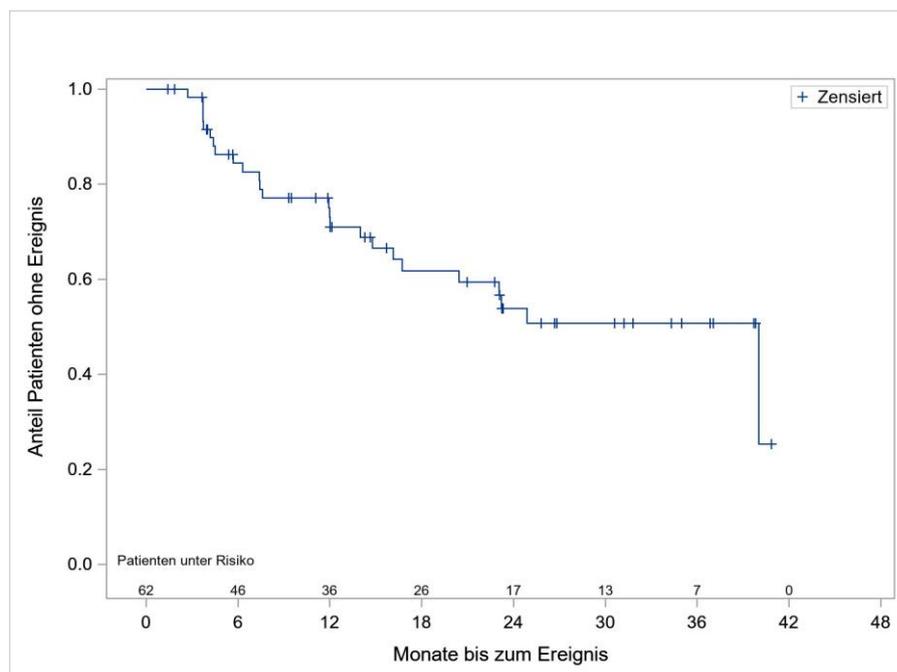


Abbildung 8: KM-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - alle Patienten

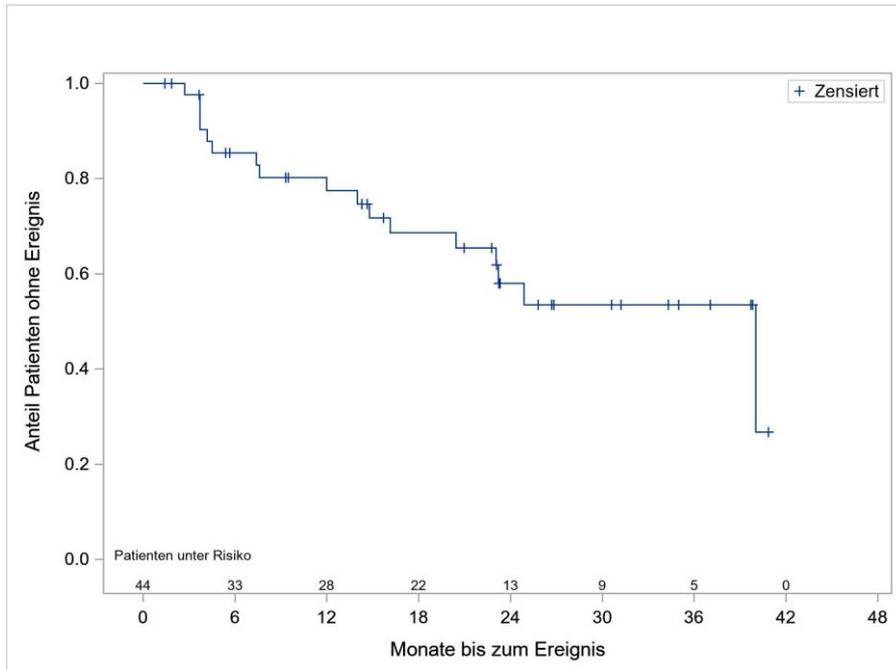


Abbildung 9: KM-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 1L

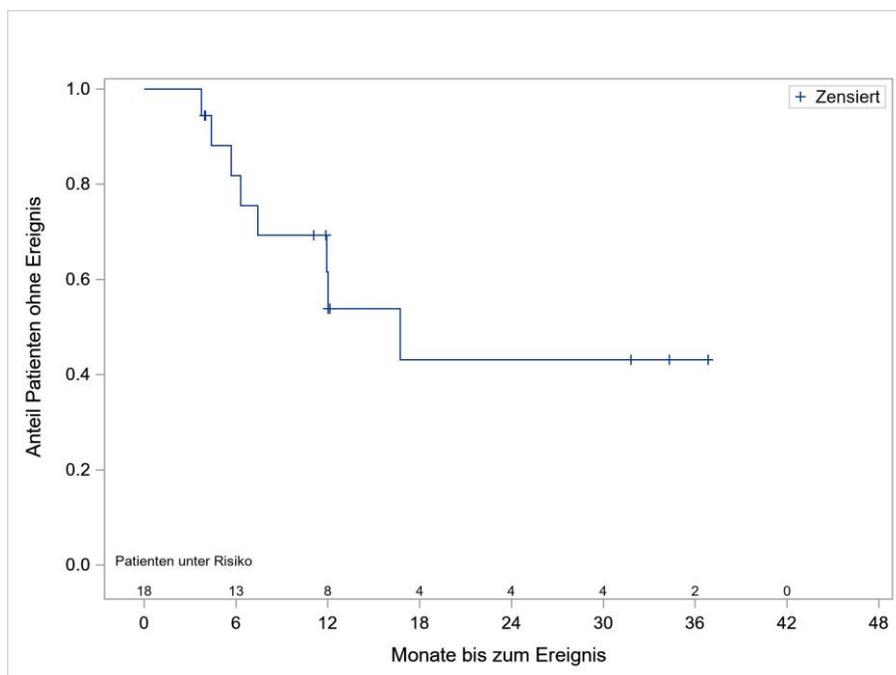


Abbildung 10: KM-Kurve für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 2L+

Zusammenfassung

Alle Patienten

Nach unabhängiger radiologischer Bewertung erreichten (IRR) 63,3 % aller Patienten (62/98 Patienten) ein vollständiges Ansprechen oder Teilansprechen gemäß RECIST-Version v1.1 (95 %-KI [52,9; 72,8]) (Tabelle 4-56).

Bei 25 der insgesamt 62 Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen (CR oder PR) (40,3 %) traten eine Krankheitsprogression oder Tod (jedweder Ursache) ein. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) lag bei 40,0 Monaten [16,7; n. e.] (Tabelle 4-57 und Abbildung 8).

Patienten in der Erstlinienbehandlung

In der Erstlinienbehandlung betrug die ORR gemäß IRR 74,6 % (95 %-KI [61,6; 85,0]); 44 von 59 Patienten erreichten eine CR oder PR (Tabelle 4-56).

Von den insgesamt 44 Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen (CR oder PR) gemäß IRR traten bei 17 Patienten (38,6 %) eine Krankheitsprogression oder Tod (jedweder Ursache) ein. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 40,0 Monaten (95 %-KI [23,1; n. b.]) (Tabelle 4-57 und Abbildung 9).

Patienten nach Erstlinienbehandlung

In der Therapie ab der zweiten Linie erreichten 46,2 % der Patienten (18/39 Patienten) gemäß IRR ein CR oder PR (95 %-KI [30,1; 62,8]) (Tabelle 4-56).

Von den insgesamt 18 Patienten mit bestätigtem Tumoransprechen (CR oder PR) gemäß IRR kam es bei 8 Patienten (44,4 %) zu einer Krankheitsprogression oder sie starben (aufgrund jedweder Ursache). Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 16,7 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]) (Tabelle 4-57 und Abbildung 10).

4.3.2.3.3 Progressionsfreies Überleben – 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 4-58: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PHAROS	<p>Das progressionsfreie Überleben als Maß für die Morbidität ist ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt in der Studie.</p> <p>Es ist definiert als die Zeit (in Monaten) von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum frühesten Datum des Fortschreitens der Erkrankung, wie durch IRR gemäß RECIST v1.1 bestimmt, oder bis zum Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt.</p> <p>PFS (Monate) = [(Datum des Ereignisses oder der Zensierung - Datum der ersten Dosis) +1]/30,4375</p> <p><u>Zensierung</u>: Teilnehmer ohne Ereignis oder mit einem Ereignis mehr als 16 Wochen (in den ersten 12 Monaten nach Behandlungsbeginn) oder 24 Wochen (nach den ersten 12 Monaten nach Behandlungsbeginn) nach der letzten Tumorbeurteilung werden am Datum der letzten Tumorbeurteilung, die kein Fortschreiten dokumentiert, zensiert. Wenn vor einem Ereignis eine neue Krebstherapie begonnen wird, wird der Teilnehmer am Datum der letzten Tumorbeurteilung zensiert, die keine Progression vor Beginn der neuen Krebstherapie dokumentiert.</p> <p><u>Auswertung</u>: Die Auswertung des Endpunktes „progressionsfreies Überleben“ erfolgte anhand der Population des <i>safety analysis set</i> (Sicherheits-Population), die aus allen Patienten besteht, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (SAP Version 3.0; [39]).</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wird als mediane Überlebenszeit unter Anwendung der Kaplan-Meier-Methode mit dem 95 %-Konfidenzintervall sowie den korrespondierenden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt (SAP v3.0 final; [39]).</p> <p>Die Analysen zum progressionsfreien Überleben basieren auf dem Datenschnitt vom 19.07.2023 [6].</p>

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

Tabelle 4-59: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

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

Bei der Zulassungsstudie PHAROS handelt es sich um eine einarmige Kohortenstudie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

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.

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.

Ergebnistabellen und -grafiken

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensurierung n (%)	PFS (Monate) Median [95 %-KI]
Alle Patienten			
98	47 (48,0 %)	51 (52,0 %)	19,5 [9,3; 41,8]
Erstlinienbehandlung (1L)			
59	27 (45,8 %)	32 (54,2 %)	24,9 [15,7; 44,0]
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)			
39	20 (51,3 %)	19 (48,7 %)	9,3 [6,2; 24,8]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Mediane und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet [3]. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.2.12 [6].</p> <p>IRR: <i>independent radiology review</i> (Unabhängige radiologische Bewertung); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PFS: <i>progression-free survival</i> (progressionsfreies Überleben)</p>			

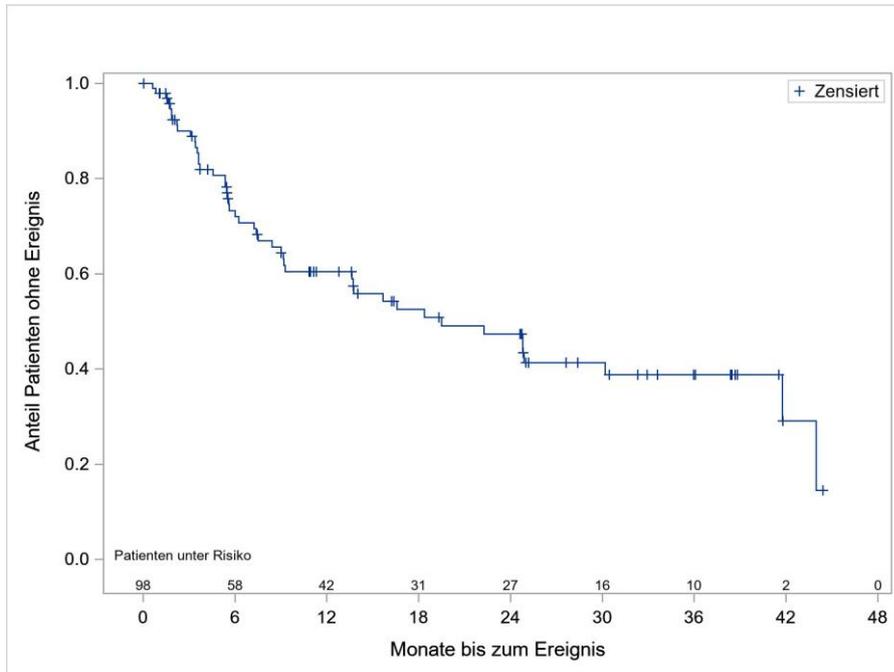


Abbildung 11: KM-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - alle Patienten

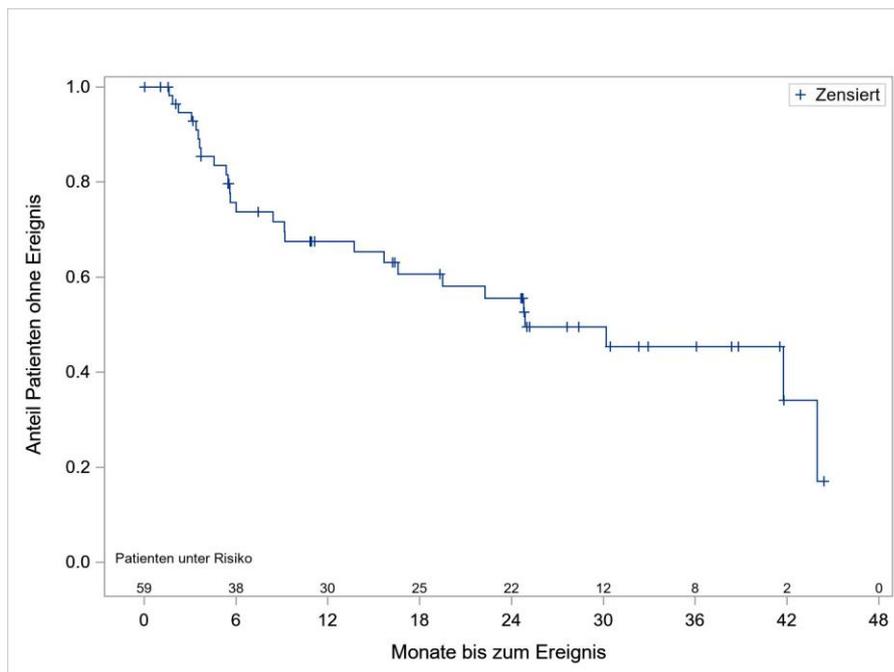


Abbildung 12: KM-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 1L

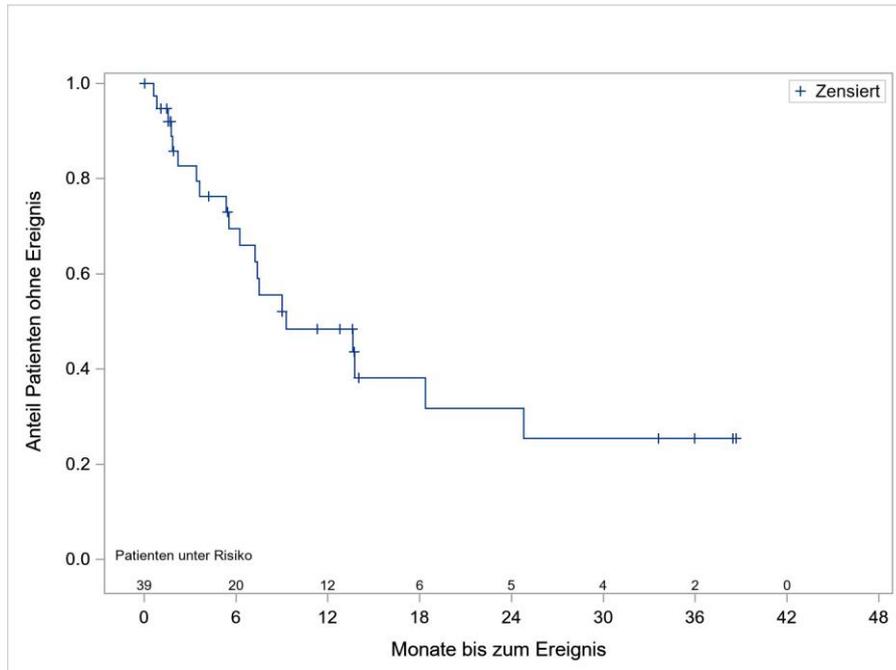


Abbildung 13: KM-Kurve für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ nach IRR aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib - 2L+

Zusammenfassung

Alle Patienten

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt in der PHAROS-Studie. Unabhängig von der Therapielinie kam es nach IRR gemäß RECIST v1.1 bei 48,0 % der Patienten (47/98 Patienten) zum Fortschreiten der Erkrankung oder zum Tod jedweder Ursache. Das PFS betrug im Median 19,5 Monate (95 %-KI [9,3; 41,8]) (Tabelle 4-60 und Abbildung 11).

Patienten in der Erstlinienbehandlung

In der Erstlinienbehandlung traten bei 45,8 % der Patienten (27/59 Patienten) ein Fortschreiten der Krankheit oder Tod jedweder Ursache ein (Tabelle 4-60 und Abbildung 12). Das PFS nach IRR betrug im Median 24,9 Monate (95 %-KI [15,7; 44,0]) (Tabelle 4-60 und Abbildung 12).

Patienten nach Erstlinienbehandlung

In der Therapie ab der zweiten Linie zeigte sich bei der Analyse zum PFS nach IRR bei 51,3 % der Patienten (20/39 Patienten) ein Ereignis; das mediane PFS betrug 9,3 Monate (95 %-KI [6,2; 24,8]) (Tabelle 4-60 und Abbildung 13).

4.3.2.3.4 Sicherheit und Verträglichkeit – 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 4-61: Operationalisierung von „Sicherheit und Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
PHAROS	<p>Die Sicherheitsbewertungen umfassten die Erhebung unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, ferner Veränderungen von Vitalparametern sowie körperlicher, dermatologischer und augenärztlicher Untersuchungen, Änderungen in 12-Kanal-EKGs und Echokardiogramm/MUGA-Scans, klinische Labortests und die Überprüfung von Komedikationen.</p> <p>Die Auswertung unerwünschter Ereignisse basiert auf der Sicherheits-Population (<i>safety analysis set</i>). Die Sicherheits-Population umfasst alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben. Sofern nicht anders angegeben, ist die Sicherheits-Population das Standardanalyse-Set, welche für alle Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen verwendet wird.</p> <p>Erfasst wurden Ereignisse, die während der Behandlungsphase erstmals auftraten (<i>treatment-emergent adverse events</i> [TEAE]).</p> <p>Der Sicherheits-Follow-up erfolgt im Zeitraum zwischen der Visite am Ende der Behandlung und der geplanten Follow-up-Visite, die 30 Tage (+ 7 Tage) nach dem EOT-Besuch (oder nach der letzten Dosis der Studienbehandlung, wenn der EOT nicht durchgeführt wurde) stattfinden sollte.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse werden auf Basis des MedDRA Version 26.0 nach SOC und PT kodiert. Die Inzidenz und der Schweregrad der UE wird gemäß <i>National Cancer Institute</i> (NCI) CTCAE-Version v4.03 bewertet. Bei Studienteilnehmern mit mehr als 1 unerwünschten Ereignis innerhalb einer SOC oder PT wird nur der höchste Schweregrad in die Zusammenfassungen aufgenommen.</p> <p>Folgende TEAE werden im vorliegenden Dossier berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten TEAE <ul style="list-style-type: none"> o jegliche TEAE o schwerwiegende TEAE o TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 o schwerwiegende TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 o Behandlungsabbruch aufgrund TEAE • TEAE-Raten nach SOC und PT <ul style="list-style-type: none"> o TEAE, die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o schwerwiegende TEAE, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3, die bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o Behandlungsabbruch aufgrund TEAE • Raten unerwünschter Ereignisse mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse (AESI) nach PT

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse (AESI) umfassen bekannte spezifische Nebenwirkungen der Wirkstoffe Encorafenib und Binimetinib. Sie wurden a priori im Studienprotokoll definiert und in erster Linie basierend aus den Sicherheitsdaten der im Rahmen des US- und EU-Zulassungsverfahrens durchgeführten Phase-III-Studie COLUMBUS und gegebenenfalls aus anderen Studien zu dieser Kombination seitens des pharmazeutischen Unternehmers abgeleitet [41, 42].</p> <p>In Abschnitt 2.5 (<i>clinical overview</i>) des <i>common technical documents</i> (CTD) zur Zulassungserweiterung sind alle UE mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse aufgelistet. Sie werden im Folgenden vollumfänglich berichtet.</p> <p>Die Ergebnistabellen der „Unerwünschte Ereignisse mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse“ umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten AESI <ul style="list-style-type: none"> o jegliche AESI sowie getrennt jeweils für Encorafenib und Binimetinib o schwerwiegende AESI sowie getrennt jeweils für Encorafenib und Binimetinib o AESI mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie getrennt jeweils für Encorafenib und Binimetinib • AESI-Raten nach a priori definierter Kategorie <ul style="list-style-type: none"> o jegliche AESI getrennt für Encorafenib und Binimetinib o schwerwiegende AESI getrennt für Encorafenib und Binimetinib o AESI mit CTCAE-Grad ≥ 3 getrennt für Encorafenib und Binimetinib <p>Alle Ereignisraten werden mit Häufigkeiten und dem korrespondierenden 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p>Die Analysen zu Sicherheit und Verträglichkeit basieren auf dem Datenschnitt vom 19.07.2023 [6].</p>

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

Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

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

Bei der Zulassungsstudie PHAROS handelt es sich um eine einarmige Kohortenstudie. Diese gilt aufgrund des Studiendesigns sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene generell als potenziell hoch verzerrt.

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.

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

Ergebnistabellen unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten an UE

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Jegliche UE					
97/98	99,0 [94,5; 100,0]	59/59	100,0 [93,9; 100,0]	38/39	97,4 [86,5; 99,9]
Schwerwiegende UE					
45/98	45,9 [35,8; 56,3]	27/59	45,8 [32,7; 59,2]	18/39	46,2 [30,1; 62,8]
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3					
69/98	70,4 [60,3; 79,2]	43/59	72,9 [59,7; 83,6]	26/39	66,7 [49,8; 80,9]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führte					
19/98	19,4 [12,1; 28,6]	13/59	22,0 [12,3; 34,7]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führte					
18/98	18,4 [11,3; 27,5]	12/59	20,3 [11,0; 32,8]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führte					
16/98	16,3 [9,6; 25,2]	10/59	16,9 [8,4; 29,0]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabellen 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.4 [6] und eigene Auswertungen [9]. CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Jegliche UE nach MedDRA SOC

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach SOC – alle Patienten PHAROS-Studie	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	87/98	88,8 [80,8; 94,3]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	80/98	81,6 [72,5; 88,7]
SOC Untersuchungen	65/98	66,3 [56,1; 75,6]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	58/98	59,2 [48,8; 69,0]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	55/98	56,1 [45,7; 66,1]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	49/98	50,0 [39,7; 60,3]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	45/98	45,9 [35,8; 56,3]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	45/98	45,9 [35,8; 56,3]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	44/98	44,9 [34,8; 55,3]
SOC Augenerkrankungen	38/98	38,8 [29,1; 49,1]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37/98	37,8 [28,2; 48,1]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	26/98	26,5 [18,1; 36,4]
SOC Herzerkrankungen	23/98	23,5 [15,5; 33,1]
SOC Gefäßerkrankungen	22/98	22,4 [14,6; 32,0]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	22/98	22,4 [14,6; 32,0]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18/98	18,4 [11,3; 27,5]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16/98	16,3 [9,6; 25,2]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach SOC – Patienten mit Erstlinienbehandlung PHAROS-Studie	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55/59	93,2 [83,5; 98,1]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48/59	81,4 [69,1; 90,3]
SOC Untersuchungen	42/59	71,2 [57,9; 82,2]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	40/59	67,8 [54,4; 79,4]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	38/59	64,4 [50,9; 76,4]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	35/59	59,3 [45,8; 71,9]

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

UE nach SOC – Patienten mit Erstlinienbehandlung PHAROS-Studie	n/N	% [95 %-KI]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29/59	49,2 [35,9; 62,5]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	28/59	47,5 [34,3; 60,9]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	28/59	47,5 [34,3; 60,9]
SOC Augenerkrankungen	26/59	44,1 [31,2; 57,6]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25/59	42,4 [29,6; 55,9]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	18/59	30,5 [19,2; 43,9]
SOC Gefäßerkrankungen	16/59	27,1 [16,4; 40,3]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16/59	27,1 [16,4; 40,3]
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15/59	25,4 [15,0; 38,4]
SOC Herzerkrankungen	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1 [6] und eigene Auswertungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach SOC – Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95 %-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32/39	82,1 [66,5; 92,5]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	32/39	82,1 [66,5; 92,5]
SOC Untersuchungen	23/39	59,0 [42,1; 74,4]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	20/39	51,3 [34,8; 67,6]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	17/39	43,6 [27,8; 60,4]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	17/39	43,6 [27,8; 60,4]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15/39	38,5 [23,4; 55,4]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15/39	38,5 [23,4; 55,4]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14/39	35,9 [21,2; 52,8]
SOC Herzerkrankungen	13/39	33,3 [19,1; 50,2]
SOC Augenerkrankungen	12/39	30,8 [17,0; 47,6]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12/39	30,8 [17,0; 47,6]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	8/39	20,5 [9,3; 36,5]
SOC Gefäßerkrankungen	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	4/39	10,3 [2,9; 24,2]

UE nach SOC – Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95 %-KI]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Jegliche UE nach MedDRA PT

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach PT – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Übelkeit	57/98	58,2 [47,8; 68,0]
PT Diarrhoe	51/98	52,0 [41,7; 62,2]
PT Ermüdung	44/98	44,9 [34,8; 55,3]
PT Erbrechen	40/98	40,8 [31,0; 51,2]
PT Anämie	33/98	33,7 [24,4; 43,9]
PT Dyspnoe	27/98	27,6 [19,0; 37,5]
PT Obstipation	27/98	27,6 [19,0; 37,5]
PT Fieber	22/98	22,4 [14,6; 32,0]
PT Sehen verschwommen	21/98	21,4 [13,8; 30,9]
PT Ödem peripher	20/98	20,4 [12,9; 29,7]
PT Rückenschmerzen	20/98	20,4 [12,9; 29,7]
PT Abdominalschmerz	19/98	19,4 [12,1; 28,6]
PT Aspartataminotransferase erhöht	18/98	18,4 [11,3; 27,5]
PT Schwindelgefühl	18/98	18,4 [11,3; 27,5]
PT Asthenie	17/98	17,3 [10,4; 26,3]
PT Kreatinin im Blut erhöht	17/98	17,3 [10,4; 26,3]
PT Lipase erhöht	17/98	17,3 [10,4; 26,3]
PT Alaninaminotransferase erhöht	16/98	16,3 [9,6; 25,2]
PT Husten	16/98	16,3 [9,6; 25,2]
PT Appetit vermindert	15/98	15,3 [8,8; 24,0]
PT Arthralgie	15/98	15,3 [8,8; 24,0]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	15/98	15,3 [8,8; 24,0]
PT Myalgie	15/98	15,3 [8,8; 24,0]
PT Pruritus	15/98	15,3 [8,8; 24,0]
PT Trockene Haut	14/98	14,3 [8,0; 22,8]
PT Auswurfraction verkleinert	13/98	13,3 [7,3; 21,6]
PT Alopezie	12/98	12,2 [6,5; 20,4]

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

UE nach PT – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Ausschlag	12/98	12,2 [6,5; 20,4]
PT Gewicht erhöht	12/98	12,2 [6,5; 20,4]
PT Hyponatriämie	12/98	12,2 [6,5; 20,4]
PT Muskelspasmen	12/98	12,2 [6,5; 20,4]
PT Schmerz in einer Extremität	12/98	12,2 [6,5; 20,4]
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	11/98	11,2 [5,7; 19,2]
PT Husten mit Auswurf	11/98	11,2 [5,7; 19,2]
PT Schlaflosigkeit	11/98	11,2 [5,7; 19,2]
PT Ausschlag makulo-papulös	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
PT COVID-19	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
PT Hypertonie	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
PT Kopfschmerzen	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
PT Schmerzen Oberbauch	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach PT – Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Übelkeit	38/59	64,4 [50,9; 76,4]
PT Diarrhoe	31/59	52,5 [39,1; 65,7]
PT Ermüdung	28/59	47,5 [34,3; 60,9]
PT Erbrechen	27/59	45,8 [32,7; 59,2]
PT Anämie	23/59	39,0 [26,6; 52,6]
PT Obstipation	19/59	32,2 [20,6; 45,6]
PT Dyspnoe	17/59	28,8 [17,8; 42,1]
PT Fieber	15/59	25,4 [15,0; 38,4]
PT Aspartataminotransferase erhöht	14/59	23,7 [13,6; 36,6]
PT Sehen verschwommen	14/59	23,7 [13,6; 36,6]
PT Abdominalschmerz	13/59	22,0 [12,3; 34,7]
PT Alaninaminotransferase erhöht	13/59	22,0 [12,3; 34,7]
PT Appetit vermindert	13/59	22,0 [12,3; 34,7]
PT Lipase erhöht	13/59	22,0 [12,3; 34,7]
PT Ödem peripher	12/59	20,3 [11,0; 32,8]
PT Rückenschmerzen	12/59	20,3 [11,0; 32,8]

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

UE nach PT – Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Gewicht erhöht	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
PT Schwindelgefühl	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
PT Trockene Haut	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
PT Husten	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
PT Kreatinin im Blut erhöht	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
PT Muskelspasmen	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
PT Alopezie	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
PT Arthralgie	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
PT Myalgie	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
PT Asthenie	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
PT Auswurf fraktion verkleinert	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
PT COVID-19	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
PT Husten mit Auswurf	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
PT Hypertonie	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
PT Schlaflosigkeit	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
PT Ausschlag	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
PT Gewicht erniedrigt	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
PT Hyponatriämie	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
PT Pruritus	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
PT Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
PT Ausschlag makulo-papulös	6/59	10,2 [3,8; 20,8]
PT Hyperkaliaemie	6/59	10,2 [3,8; 20,8]
PT Kolitis	6/59	10,2 [3,8; 20,8]
PT Kopfschmerzen	6/59	10,2 [3,8; 20,8]
PT Parästhesie	6/59	10,2 [3,8; 20,8]
PT Pollakisurie	6/59	10,2 [3,8; 20,8]
PT Schmerz in einer Extremität	6/59	10,2 [3,8; 20,8]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach PT – Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Diarrhoe	20/39	51,3 [34,8; 67,6]
PT Übelkeit	19/39	48,7 [32,4; 65,2]
PT Ermüdung	16/39	41,0 [25,6; 57,9]
PT Erbrechen	13/39	33,3 [19,1; 50,2]
PT Anämie	10/39	25,6 [13,0; 42,1]
PT Dyspnoe	10/39	25,6 [13,0; 42,1]
PT Asthenie	9/39	23,1 [11,1; 39,3]
PT Obstipation	8/39	20,5 [9,3; 36,5]
PT Ödem peripher	8/39	20,5 [9,3; 36,5]
PT Pruritus	8/39	20,5 [9,3; 36,5]
PT Rückenschmerzen	8/39	20,5 [9,3; 36,5]
PT Fieber	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
PT Kreatinin im Blut erhöht	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
PT Schwindelgefühl	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
PT Sehen verschwommen	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
PT Abdominalschmerz	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
PT Arthralgie	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
PT Husten	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
PT Myalgie	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
PT Schmerz in einer Extremität	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
PT Ausschlag	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
PT Auswurf fraktion verkleinert	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
PT Hyponatriämie	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
PT Schmerzen Oberbauch	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
PT Aspartataminotransferase erhöht	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Ausschlag makulo-papulös	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Dysphonie	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Kopfschmerzen	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Lipase erhöht	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Progression einer Erkrankung	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT SARS-CoV-2-Test positiv	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Thrombozytenzahl vermindert	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.2.1 [6] und eigene Auswertungen [9].</p>		

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

UE nach PT – Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)		

Schwerwiegende UE nach MedDRA SOC

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

SUE nach SOC – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15/98	15,3 [8,8; 24,0]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8/98	8,2 [3,6; 15,4]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
SOC Herzerkrankungen	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)		

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

SUE nach SOC – Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
SOC Psychiatrische Erkrankungen	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].		

SUE nach SOC – Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)		

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

SUE nach SOC – Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
SOC Herzerkrankungen	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)		

Schwerwiegende UE nach MedDRA PT

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

SUE nach PT – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Progression einer Erkrankung	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.2.2 und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)		

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

SUE nach PT – Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Kolitis	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
PT Anämie	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.2.2.2 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach PT; schwerwiegend; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

SUE nach PT – Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Progression einer Erkrankung	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Dyspnoe	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
PT Progression einer Neubildung	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Vorhofflimmern	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.2.2.2 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach MedDRA SOC

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach SOC, CTCAE-Grad ≥ 3 – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Untersuchungen	24/98	24,5 [16,4; 34,2]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18/98	18,4 [11,3; 27,5]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14/98	14,3 [8,0; 22,8]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14/98	14,3 [8,0; 22,8]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14/98	14,3 [8,0; 22,8]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14/98	14,3 [8,0; 22,8]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14/98	14,3 [8,0; 22,8]

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

UE nach SOC, CTCAE-Grad ≥ 3 – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Herzerkrankungen	8/98	8,2 [3,6; 15,4]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
SOC Augenerkrankungen	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
SOC Gefäßerkrankungen	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach SOC, CTCAE-Grad ≥ 3 – Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Untersuchungen	20/59	33,9 [22,1; 47,4]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12/59	20,3 [11,0; 32,8]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5/59	8,5 [2,8; 18,7]
SOC Augenerkrankungen	5/59	8,5 [2,8; 18,7]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5/59	8,5 [2,8; 18,7]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
SOC Gefäßerkrankungen	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
SOC Herzerkrankungen	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach SOC, CTCAE-Grad ≥ 3 – Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9/39	23,1 [11,1; 39,3]
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
SOC Herzerkrankungen	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
SOC Untersuchungen	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach MedDRA PT

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach PT, CTCAE-Grad ≥ 3 – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Anämie	13/98	13,3 [7,3; 21,6]
PT Lipase erhöht	11/98	11,2 [5,7; 19,2]
PT Hyponatriämie	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
PT Dyspnoe	9/98	9,2 [4,3; 16,7]
PT Aspartataminotransferase erhöht	8/98	8,2 [3,6; 15,4]
PT Alaninaminotransferase erhöht	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
PT Diarrhoe	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
PT Progression einer Erkrankung	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
PT Hypertonie	5/98	5,1 [1,7; 11,5]

UE nach PT, CTCAE-Grad ≥ 3 – alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach PT, CTCAE-Grad ≥ 3 – Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Anämie	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
PT Lipase erhöht	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
PT Aspartataminotransferase erhöht	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
PT Alaninaminotransferase erhöht	5/59	8,5 [2,8; 18,7]
PT Hyponatriämie	5/59	8,5 [2,8; 18,7]
PT Diarrhoe	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
PT Hypertonie	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
PT Dyspnoe	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
PT Kolitis	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
PT Übelkeit	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach PT; CTCAE-Grad ≥ 3 ; ≥ 5 % der Patienten“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach PT, CTCAE-Grad ≥ 3 – Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Dyspnoe	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
PT Hyponatriämie	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
PT Progression einer Erkrankung	4/39	10,3 [2,9; 24,2]
PT Asthenie	3/39	7,7 [1,6; 20,9]

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

UE nach PT, CTCAE-Grad ≥ 3 – Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Ermüdung	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
PT Anämie	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Diarrhoe	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Progression einer Neubildung	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Respiratorische Insuffizienz	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Vorhofflimmern	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term (Bevorzugte Bezeichnung)</i></p>		

UE, die zum Therapieabbruch beider Medikamente führten, nach MedDRA SOC

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach SOC zum Therapieabbruch beider Medikamente führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
SOC Untersuchungen	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Augenerkrankungen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Herzerkrankungen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
SOC Gefäßerkrankungen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach SOC zum Therapieabbruch beider Medikamente führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Untersuchungen	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Augenerkrankungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Gefäßerkrankungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach SOC zum Therapieabbruch beider Medikamente führend - Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
SOC Herzerkrankungen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Augenerkrankungen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Untersuchungen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

UE, die zum Therapieabbruch beider Medikamente führten, nach MedDRA PT

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach PT zum Therapieabbruch beider Medikamente führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Auswurfraction verkleinert	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Diarrhoe	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Erbrechen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Übelkeit	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Apoplektischer Insult	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Arthralgie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Asthenie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ausschlag	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ausschlag makulo-papulös	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ermüdung	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Herzinsuffizienz	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Hypalbuminaemie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kolitis	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kreatinin im Blut erhöht	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Mouches volantes	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Myalgie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Periphere Embolie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Photophobie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Schmerz in einer Extremität	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Vorhofflimmern	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.4 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach PT zum Therapieabbruch beider Medikamente führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Apoplektischer Insult	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Arthralgie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Asthenie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Ausschlag makulo-papulös	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Auswurfraction verkleinert	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Erbrechen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Hypalbuminaemie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kolitis	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kreatinin im Blut erhöht	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Myalgie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Periphere Embolie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Photophobie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Schmerz in einer Extremität	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Übelkeit	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.4 und eigene Auswertungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach PT zum Therapieabbruch beider Medikamente führend - Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Diarrhoe	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Ausschlag	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Auswurfraction verkleinert	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Erbrechen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Ermüdung	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Herzinsuffizienz	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Mouches volantes	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Übelkeit	1/39	2,6 [0,1; 13,5]

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

UE nach PT zum Therapieabbruch beider Medikamente führend - Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Vorhofflimmern	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.4 und eigene Auswertungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten, nach MedDRA SOC

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
SOC Augenerkrankungen	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
SOC Untersuchungen	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Herzerkrankungen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
SOC Gefäßerkrankungen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
SOC Augenerkrankungen	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2/59	3,4 [0,4; 11,7]

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

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Untersuchungen	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Gefäßerkrankungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
SOC Herzerkrankungen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Augenerkrankungen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Untersuchungen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)</p>		

UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten, nach MedDRA PT

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Auswurffraktion verkleinert	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Diarrhoe	2/98	2,0 [0,2; 7,2]

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

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Erbrechen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Myalgie	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Übelkeit	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Apoplektischer Insult	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Arthralgie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Asthenie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ausschlag	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ausschlag makulo-papulös	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ermüdung	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Herzinsuffizienz	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Hypalbuminaemie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kolitis	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kreatinin im Blut erhöht	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Mouches volantes	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Periphere Embolie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Photophobie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Pruritus	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Schmerz in einer Extremität	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ulzerative Keratitis	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Vorhofflimmern	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.2 [6] und eigene Auswertungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Myalgie	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
PT Apoplektischer Insult	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Arthralgie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Asthenie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Ausschlag makulo-papulös	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Auswurfraction verkleinert	1/59	1,7 [0,0; 9,1]

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

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Erbrechen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Hypalbuminaemie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kolitis	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kreatinin im Blut erhöht	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Periphere Embolie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Photophobie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Pruritus	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Schmerz in einer Extremität	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Übelkeit	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Ulzerative Keratitis	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.2 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führend - Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Diarrhoe	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Ausschlag	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Auswurf fraktion verkleinert	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Erbrechen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Ermüdung	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Herzinsuffizienz	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Mouches volantes	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Übelkeit	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Vorhofflimmern	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.2 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten, nach MedDRA SOC

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Untersuchungen	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Augenerkrankungen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Herzerkrankungen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
SOC Gefäßerkrankungen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)		

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Untersuchungen	5/59	8,5 [2,8; 18,7]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Augenerkrankungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Erkrankungen des Nervensystems	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Gefäßerkrankungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9].		

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

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)		

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach SOC“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
SOC Herzerkrankungen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Augenerkrankungen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
SOC Untersuchungen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SOC: Systemorganklasse (MedDRA)		

UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten, nach MedDRA PT

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Auswurfraction verkleinert	4/98	4,1 [1,1; 10,1]
PT Diarrhoe	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Erbrechen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Übelkeit	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
PT Apoplektischer Insult	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Arthralgie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Asthenie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ausschlag	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ausschlag makulo-papulös	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Ermüdung	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Glomerulaere Filtrationsrate vermindert	1/98	1,0 [0,0; 5,5]

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - alle Patienten in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Herzinsuffizienz	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Hypalbuminaemie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kolitis	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kreatinin im Blut erhöht	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Lipase erhöht	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Mouches volantes	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Myalgie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Periphere Embolie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Photophobie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Schmerz in einer Extremität	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
PT Vorhofflimmern	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.3 [6] und eigene Auswertungen [9]. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Auswurfraction verkleinert	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
PT Apoplektischer Insult	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Arthralgie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Asthenie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Ausschlag makulo-papulös	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Erbrechen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Glomeruläre Filtrationsrate vermindert	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Hypalbuminaemie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kolitis	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kreatinin im Blut erhöht	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Lipase erhöht	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Myalgie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Periphere Embolie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Photophobie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
PT Schmerz in einer Extremität	1/59	1,7 [0,0; 9,1]

UE nach PT zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - Patienten mit Erstlinienbehandlung in Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Übelkeit	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.3 und eigene Auswertungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führten nach PT“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

UE nach SOC zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führend - Patienten ab der zweiten Linie in der Studie PHAROS	n/N	% [95 %-KI]
PT Diarrhoe	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
PT Ausschlag	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Auswurf fraktion verkleinert	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Erbrechen	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Ermüdung	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Herzinsuffizienz	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Mouches volantes	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Übelkeit	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
PT Vorhofflimmern	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Für die Codierung der unerwünschten Ereignisse wurde MedDRA Version 26.0 genutzt. Die SOC- und PT-Schreibweise wurde ohne Anpassung aus MedDRA übernommen. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.1.3 [6] und eigene Auswertungen [9].</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; PT: <i>preferred term</i> (Bevorzugte Bezeichnung)</p>		

Ergebnistabellen UE von besonderem Interesse

Die nachfolgenden Tabellen beziehen sich auf unerwünschte Ereignisse mit identifiziertem oder potenziellem Risiko sowie von besonderem Interesse (AESI).

Gesamtraten AESI

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Jegliche AESI					
80/98	81,6 [72,5; 88,7]	50/59	84,7 [73,0; 92,8]	30/39	76,9 [60,7; 88,9]
Jegliche AESI unter Encorafenib					
61/98	62,2 [51,9; 71,8]	40/59	67,8 [54,4; 79,4]	21/39	53,8 [37,2; 69,9]
Jegliche AESI unter Binimetinib					
79/98	80,6 [71,4; 87,9]	49/59	83,1 [71,0; 91,6]	30/39	76,9 [60,7; 88,9]
Schwerwiegende AESI					
14/98	14,3 [8,0; 22,8]	8/59	13,6 [6,0; 25,0]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
Schwerwiegende AESI unter Binimetinib					
10/98	10,2 [5,0; 18,0]	7/59	11,9 [4,9; 22,9]	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
Schwerwiegende AESI unter Encorafenib					
10/98	10,2 [5,0; 18,0]	4/59	6,8 [1,9; 16,5]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3					
34/98	34,7 [25,4; 45,0]	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	10/39	25,6 [13,0; 42,1]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib					
24/98	24,5 [16,4; 34,2]	17/59	28,8 [17,8; 42,1]	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib					
33/98	33,7 [24,4; 43,9]	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	9/39	23,1 [11,1; 39,3]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.3.1.4.1 [6] und eigene Auswertungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten					

Jegliche AESI unter Encorafenib

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

AESI unter Encorafenib nach Kategorie - alle Patienten PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)		
Ausschlag	26/98	26,5 [18,1; 36,4]
Anomalien im Leberfunktionstest	22/98	22,4 [14,6; 32,0]
Myopathie	21/98	21,4 [13,8; 30,9]
Blutung	16/98	16,3 [9,6; 25,2]
Tachykardie	11/98	11,2 [5,7; 19,2]
Akutes Nierenversagen	4/98	4,1 [1,1; 10,1]
Lichtempfindlichkeitsreaktion	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Plattenepithelkarzinom der Haut	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
Ereignisse vom Typ Uveitis	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Gesichtsparese	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)		
Blutung	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
Tachykardie	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Akutes Nierenversagen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Plattenepithelkarzinom der Haut	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabellen 14.3.1.4.3 und 14.3.1.4.11 [6] sowie eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten		

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

AESI unter Encorafenib nach Kategorie - Patienten mit Erstlinienbehandlung PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)		
Anomalien im Leberfunktionstest	17/59	28,8 [17,8; 42,1]
Ausschlag	17/59	28,8 [17,8; 42,1]
Myopathie	14/59	23,7 [13,6; 36,6]
Blutung	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
Tachykardie	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
Plattenepithelkarzinom der Haut	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Akutes Nierenversagen	2/59	3,4 [0,4; 11,7]

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

AESI unter Encorafenib nach Kategorie - Patienten mit Erstlinienbehandlung PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Lichtempfindlichkeitsreaktion	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
Ereignisse vom Typ Uveitis	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Gesichtsparese	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)		
Blutung	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Akutes Nierenversagen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Plattenepithelkarzinom der Haut	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Tachykardie	0/59	0,0 [0,0; 6,1]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabellen 14.3.1.4.3 und 14.3.1.4.11 [6] sowie eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse		

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

AESI unter Encorafenib nach Kategorie - Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)		
Ausschlag	9/39	23,1 [11,1; 39,3]
Myopathie	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
Tachykardie	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
Anomalien im Leberfunktionstest	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
Blutung	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
Akutes Nierenversagen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Lichtempfindlichkeitsreaktion	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom (Hand-Fuß-Syndrom)	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Ereignisse vom Typ Uveitis	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Gesichtsparese	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Plattenepithelkarzinom der Haut	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)		
Blutung	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
Tachykardie	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
Akutes Nierenversagen	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Plattenepithelkarzinom der Haut	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabellen 14.3.1.4.3 und 14.3.1.4.11 [6] sowie eigene Berechnungen [9].		

AESI unter Encorafenib nach Kategorie - Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse		

Jegliche AESI unter Binimetinib

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

AESI unter Binimetinib nach Kategorie - alle Patienten PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)		
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	31/98	31,6 [22,6; 41,8]
Ausschlag	26/98	26,5 [18,1; 36,4]
Peripheres Ödem	24/98	24,5 [16,4; 34,2]
Anomalien im Leberfunktionstest	22/98	22,4 [14,6; 32,0]
Myopathie	21/98	21,4 [13,8; 30,9]
Blutung	16/98	16,3 [9,6; 25,2]
Funktionsstörung des linken Ventrikels	16/98	16,3 [9,6; 25,2]
Veränderung im Muskelenzym/-protein	15/98	15,3 [8,8; 24,0]
Hypertonie	10/98	10,2 [5,0; 18,0]
Hautinfektionen	9/98	9,2 [4,3; 16,7]
Dermatitis akneiform	4/98	4,1 [1,1; 10,1]
Venöse Thromboembolie	4/98	4,1 [1,1; 10,1]
Nagelerkrankungen	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Pneumonitis	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
Bradykardie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)		
Blutung	6/98	6,1 [2,3; 12,8]
Hautinfektionen	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
Peripheres Ödem	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
Hypertonie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Venöse Thromboembolie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabellen 14.3.1.4.2 und 14.3.1.4.10 [6] sowie eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse		

Tabelle 4-105: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

AESI unter Binimetinib nach Kategorie - Patienten mit Erstlinienbehandlung PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)		
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	21/59	35,6 [23,5; 49,1]
Anomalien im Leberfunktionstest	17/59	28,8 [17,8; 42,1]
Ausschlag	17/59	28,8 [17,8; 42,1]
Myopathie	14/59	23,7 [13,6; 36,6]
Peripheres Ödem	14/59	23,7 [13,6; 36,6]
Blutung	11/59	18,6 [9,7; 30,9]
Veränderung im Muskelenzym/-protein	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
Funktionsstörung des linken Ventrikels	9/59	15,3 [7,2; 27,0]
Hypertonie	8/59	13,6 [6,0; 25,0]
Hautinfektionen	7/59	11,9 [4,9; 22,9]
Nagelerkrankungen	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Venöse Thromboembolie	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Dermatitis akneiform	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
Pneumonitis	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Bradykardie	0/59	0,0 [0,0; 6,1]
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)		
Blutung	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Hautinfektionen	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
Peripheres Ödem	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
Hypertonie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Venöse Thromboembolie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabellen 14.3.1.4.2 und 14.3.1.4.10 [6] sowie eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse		

Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

AESI unter Binimetinib nach Kategorie - Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)		
Peripheres Ödem	10/39	25,6 [13,0; 42,1]
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	10/39	25,6 [13,0; 42,1]
Ausschlag	9/39	23,1 [11,1; 39,3]
Funktionsstörung des linken Ventrikels	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
Myopathie	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
Anomalien im Leberfunktionstest	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
Blutung	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
Veränderung im Muskelenzym/-protein	5/39	12,8 [4,3; 27,4]
Dermatitis akneiform	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Hautinfektionen	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Hypertonie	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Bradykardie	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Pneumonitis	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Venöse Thromboembolie	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Nagelerkrankungen	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Schwere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - n (%)		
Blutung	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
Hautinfektionen	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Hypertonie	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Peripheres Ödem	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Venöse Thromboembolie	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabellen 14.3.1.4.2 und 14.3.1.4.10 [6] sowie eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; SAESI: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse		

AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

AESI CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib nach Kategorie - alle Patienten PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Anomalien im Leberfunktionstest	12/98	12,2 [6,5; 20,4]
Blutung	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
Myopathie	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Tachykardie	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Ausschlag	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
Akutes Nierenversagen	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Plattenepithelkarzinom der Haut	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten		

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

AESI CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib nach Kategorie - Patienten mit Erstlinienbehandlung PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Anomalien im Leberfunktionstest	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
Blutung	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Myopathie	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Akutes Nierenversagen	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Ausschlag	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Plattenepithelkarzinom der Haut	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Tachykardie	0/59	0,0 [0,0; 6,1]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten		

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

AESI CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib nach Kategorie - Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Tachykardie	3/39	7,7 [1,6; 20,9]
Anomalien im Leberfunktionstest	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Blutung	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Ausschlag	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Akutes Nierenversagen	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Myopathie	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Plattenepithelkarzinom der Haut	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten		

AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – alle Patienten

AESI CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib nach Kategorie - alle Patienten PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Anomalien im Leberfunktionstest	12/98	12,2 [6,5; 20,4]
Blutung	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
Hypertonie	5/98	5,1 [1,7; 11,5]
Funktionsstörung des linken Ventrikels	4/98	4,1 [1,1; 10,1]
Hautinfektionen	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Myopathie	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Veränderung im Muskelenzym/-protein	3/98	3,1 [0,6; 8,7]
Ausschlag	2/98	2,0 [0,2; 7,2]
Dermatitis akneiform	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Peripheres Ödem	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Venöse Thromboembolie	1/98	1,0 [0,0; 5,5]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten		

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 1L

AESI CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib nach Kategorie - Patienten mit Erstlinienbehandlung PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Anomalien im Leberfunktionstest	10/59	16,9 [8,4; 29,0]
Hypertonie	4/59	6,8 [1,9; 16,5]
Blutung	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Hautinfektionen	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Myopathie	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Veränderung im Muskelenzym/-protein	3/59	5,1 [1,1; 14,1]
Funktionsstörung des linken Ventrikels	2/59	3,4 [0,4; 11,7]
Ausschlag	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Peripheres Ödem	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Venöse Thromboembolie	1/59	1,7 [0,0; 9,1]
Dermatitis akneiform	0/59	0,0 [0,0; 6,1]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten		

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib“ nach Kategorie aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib – 2L+

AESI CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib nach Kategorie - Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
Anomalien im Leberfunktionstest	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Blutung	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Funktionsstörung des linken Ventrikels	2/39	5,1 [0,6; 17,3]
Ausschlag	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Dermatitis akneiform	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Hypertonie	1/39	2,6 [0,1; 13,5]
Hautinfektionen	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Myopathie	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Peripheres Ödem	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Retinopathie ohne Netzhautvenenverschluss	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Venöse Thromboembolie	0/39	0,0 [0,0; 9,0]
Veränderung im Muskelenzym/-protein	0/39	0,0 [0,0; 9,0]

AESI CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib nach Kategorie - Patienten ab der zweiten Linie in der PHAROS-Studie	n/N	% [95%-KI]
<p>Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: eigene Berechnungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten</p>		

Zusammenfassung

Alle Patienten

Unerwünschte Ereignisse

Bei Betrachtung aller Patienten der PHAROS-Studie traten unabhängig von der Therapielinie bei 99,0 % der Patienten (n=97) unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-63). Die häufigsten berichteten UE nach SOC waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (88,8 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (81,6 %) sowie Untersuchungen (66,3 %) (Tabelle 4-64). Die häufigsten UE nach PT waren Übelkeit (58,2 %), Diarrhoe (52,0 %), Ermüdung (44,9 %) und Erbrechen (40,8 %) (Tabelle 4-67).

Die UE erreichten bei 70,4 % der Patienten (n=69) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 (Tabelle 4-63). Die beiden häufigsten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC waren Untersuchungen (24,5 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (18,4 %) (Tabelle 4-76). Zu den weiteren häufigen UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC mit einem Anteil von jeweils 14,3 % gehörten Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum, Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen sowie Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. Die häufigsten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT waren Anämie (13,3 %), Lipase erhöht (11,2 %) und Hyponatriämie (10,2 %) (Tabelle 4-79).

Bei 16,3 % der Patienten (n=16) führten UE zu einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib/Binimetinib. Bei 18,4 % der Patienten (n=18) resultierten UE in einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib. Für 19,4 % der Patienten (n=19) wurde ein Abbruch der Therapie mit Binimetinib in Zusammenhang mit UE berichtet (Tabelle 4-63).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende UE wurden für 45,9 % der Patienten (n=45) berichtet (Tabelle 4-63). Die häufigsten SUE nach SOC waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (15,3 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (jeweils 10,2 %) (Tabelle 4-70). Das häufigste SUE nach PT ≥ 5 % der Patienten war Progression einer Erkrankung (6,1 %) (Tabelle 4-73).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Unabhängig von der Therapielinie traten bei 81,6 % der Patienten (n=80) AESI auf (Tabelle 4-100). Schwerwiegende AESI wurden für 14,3 % der Patienten (n=14) berichtet. Im Zusammenhang mit Encorafenib bzw. Binimetinib traten schwerwiegende AESI bei jeweils 10,2 % der Patienten (n=10) auf.

Insgesamt erreichten die AESI bei 34,7 % der Patienten (n=34) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 . Im Zusammenhang mit Encorafenib wurden bei 24,5 % der Patienten (n=24) AESI mit einem Schweregrad von CTCA ≥ 3 berichtet. Bei 33,7 % der Patienten (n=33) traten AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 im Zusammenhang mit Binimetinib auf.

Das häufigste gemäß a priori definierter Kategorien berichtete AESI unter Encorafenib war Ausschlag (26,5 %) neben Anomalien im Leberfunktionstest (22,4 %) und Myopathien (21,4 %) (Tabelle 4-101). Unter Behandlung mit Binimetinib wurden am häufigsten Retinopathien ohne Netzhautvenenverschluss (31,6 %), Ausschlag (26,5 %), Peripheres Ödem (24,5 %) und Anomalien im Leberfunktionstest (22,4 %) als AESI dokumentiert (Tabelle 4-104). Die häufigsten SAESI waren sowohl bei Encorafenib als auch bei Binimetinib in 6,1 % der Fälle Blutungen (Tabelle 4-101, Tabelle 4-104). AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 traten unter Encorafenib und Binimetinib mit je 12,2 % als Anomalien im Leberfunktionstest gleich häufig auf (Tabelle 4-107, Tabelle 4-110).

Patienten in der Erstlinienbehandlung

Unerwünschte Ereignisse

In der Erstlinienbehandlung traten bei allen 59 Patienten (100 %) UE auf (Tabelle 4-63). Die am häufigsten berichteten UE nach SOC waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (93,2 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (81,4 %) und Untersuchungen (71,2 %) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (67,8 %) (Tabelle 4-100). Die häufigsten UE nach PT waren Übelkeit (64,4 %), Diarrhoe (52,5 %), Ermüdung (47,5 %) und Erbrechen (45,8 %) (Tabelle 4-68).

Die UE erreichten bei 72,9 % der Patienten (n=43) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 (Tabelle 4-63). Die häufigsten UE mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 nach SOC waren Untersuchungen (33,9 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (20,3 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (18,6 %) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (15,3 %) (Tabelle 4-77). Die häufigsten UE mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 nach PT waren Anämie und Lipase erhöht (je 18,6 %) und Aspartataminotransferase erhöht (11,9 %) (Tabelle 4-80).

Bei 16,9 % der Patienten (n=10) führten die UE zu einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib/Binimetinib (Tabelle 4-63). Bei 20,3 % der Patienten (n=12) resultierten UE in einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib. Für 22,0 % der Patienten (n=13) wurde ein Abbruch der Therapie mit Binimetinib in Zusammenhang mit UE berichtet.

Als häufigste UE, die zum Therapieabbruch beider Medikamente sowie auch der Einzelsubstanzen führten, wurden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei je 5,1 % der Patienten (n=5) nach SOC berichtet (Tabelle 4-82, Tabelle 4-88 und Tabelle 4-94).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Erstlinienbehandlung trat bei 45,8 % der Patienten (n=27) mindestens ein SUE auf (Tabelle 4-63). Die am häufigsten berichteten SUE nach SOC waren Infektionen und parasitäre Erkrankungen (15,3 %) sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (13,6 %) (Tabelle 4-71). Die häufigsten SUE nach PT waren Kolitis (6,8 %) und Anämie (5,1 %) (Tabelle 4-74).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

In der Erstlinienbehandlung traten bei 84,7 % der Patienten (n=50) AESI auf (Tabelle 4-100). Diese waren bei 13,6 % der Patienten (n=8) schwerwiegend. Im Zusammenhang mit Encorafenib wurden schwerwiegende AESI bei 6,8 % der Patienten (n=4) berichtet bzw. bei 11,9 % der Patienten (n=7) im Zusammenhang mit Binimetinib.

Insgesamt erreichten die AESI bei 40,7 % der Patienten (n=24) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 . Im Zusammenhang mit Encorafenib wurden bei 28,8 % der Patienten (n=17) AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 berichtet. Bei 40,7 % der Patienten (n=24) wurden AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 im Zusammenhang mit Binimetinib berichtet (Tabelle 4-100).

Die beiden häufigsten gemäß a priori definierter Kategorien berichteten AESI unter Encorafenib in der ersten Linie waren mit je 28,8 % der Fälle Anomalien im Leberfunktionstest und Ausschlag, ferner wurden Myopathien in 23,7 % der Fälle berichtet (Tabelle 4-102). Unter Behandlung mit Binimetinib wurden am häufigsten Retinopathien ohne Netzhautvenenverschluss (35,6 %), Anomalien im Leberfunktionstest und Ausschlag (je 28,8 %) sowie Myopathien und Periphere Ödeme (je 23,7 %) als AESI dokumentiert (Tabelle 4-105). Die häufigsten SAESI sowohl bei Encorafenib als auch bei Binimetinib waren in 5,1 % der Fälle Blutungen (Tabelle 4-102, Tabelle 4-105). AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 traten unter Encorafenib und Binimetinib mit 16,9 % als Anomalien im Leberfunktionstest gleich häufig auf (Tabelle 4-108, Tabelle 4-111).

Patienten nach Erstlinienbehandlung

Unerwünschte Ereignisse

In der Therapie ab der zweiten Linie traten bei 97,4 % der Patienten (n=38) UE auf (Tabelle 4-63). Die am häufigsten berichteten UE nach SOC waren Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei jeweils 82,1 % der Patienten, Untersuchungen (59,0 %) sowie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (51,3 %) (Tabelle 4-66). Die häufigsten UE nach PT waren Diarrhoe (51,3 %), Übelkeit (48,7 %) und Ermüdung (41,0 %) (Tabelle 4-69).

Die UE erreichten bei 66,7 % der Patienten (n=26) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 und führten bei jeweils 15,4 % der Patienten (n=6) zu einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib

oder Binimetinib sowie Encorafenib/Binimetinib in Kombination (Tabelle 4-63). Die häufigsten UE mit Schweregrad CTCAE ≥ 3 nach SOC waren Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (23,1 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts bei jeweils 17,9 % der Patienten und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (15,4 %) (Tabelle 4-78). Die häufigsten UE mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 nach PT waren Dyspnoe (15,4 %) und Hyponatriämie (12,8 %) neben Progression einer Erkrankung (10,3 %) (Tabelle 4-81).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Therapie ab der zweiten Linie trat bei 46,2 % der Patienten (n=18) mindestens ein SUE auf (Tabelle 4-63). Die häufigsten SUE nach SOC waren Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen mit jeweils 15,4 % der Patienten (n=6) (Tabelle 4-72). Die häufigsten SUE nach PT neben Progression einer Erkrankung bei 10,3 % der Patienten (n=4) sowie Progression einer Neubildung bei 5,1 % der Patienten (n=2) waren Dyspnoe (7,7 %) und Vorhofflimmern (5,1 %) (Tabelle 4-75).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

In der Therapie ab der zweiten Linie traten bei 76,9 % der Patienten (n=30) AESI auf (Tabelle 4-100). Diese waren bei 15,4 % der Patienten (n=6) schwerwiegend. Im Zusammenhang mit Encorafenib wurden schwerwiegende AESI bei 15,4 % der Patienten (n=6) berichtet bzw. bei 7,7 % der Patienten (n=3) im Zusammenhang mit Binimetinib.

Insgesamt erreichten die AESI bei 25,6 % der Patienten (n=10) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 . Im Zusammenhang mit Encorafenib wurden bei 17,9 % der Patienten (n=7) AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 berichtet. Bei 23,1 % der Patienten (n=9) wurden AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 im Zusammenhang mit Binimetinib berichtet (Tabelle 4-100).

Das häufigste gemäß a priori definierter Kategorien berichtete AESI unter Encorafenib in der zweiten Linie war Ausschlag (23,1 %), ferner Myopathien und Tachykardien in je 17,9 % der Fälle (Tabelle 4-103). Für Binimetinib traten am häufigsten periphere Ödeme und Retinopathien ohne Netzhautvenenverschluss (je 25,6 %) sowie Ausschlag (23,1 %) als AESI auf (Tabelle 4-106). Die häufigsten SAESI waren sowohl bei Encorafenib als auch bei Binimetinib in 7,7 % der Fälle Blutungen (Tabelle 4-103, Tabelle 4-106). Als AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 traten unter Encorafenib am häufigsten Tachykardien (7,7 %) gefolgt von Anomalien im Leberfunktionstest und Myopathie (je 5,1 %) auf (Tabelle 4-109). Für Binimetinib waren mit je 5,1 % der Fälle die drei Kategorien Anomalien im Leberfunktionstest, Blutungen und Funktionsstörungen des linken Ventrikels am häufigsten als AESI von CTCAE-Grad ≥ 3 dokumentiert (Tabelle 4-112).

4.3.2.3.5 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.

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie PHAROS und der niedrigen Patientenzahlen werden im vorliegenden Dossier keine Subgruppenanalysen berichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studienbezeichnung	Quelle
PHAROS	Studienbericht der Studie (Final Clinical Study Report; Datenschnitt vom 22.09.2022) [57]
	90-Tage-Update; Datenschnitt vom 22.01.2023 [39]
	Datenschnitt vom 19.07.2023 [6, 9, 61]
	Studienregistereinträge ClinicalTrials.gov - NCT [5] EU Clinical Trials Register – EU-CTR [46] ICTRP Search Portal – [47, 48]
	Publikationen [44, 45, 58]

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.

Binimetinib in Kombination mit Encorafenib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation. Die Zulassung von Encorafenib/Binimetinib in dieser Indikation erfolgte auf Basis der einarmigen, nicht kontrollierten Studie PHAROS.

Bei der Studie PHAROS handelt es sich um eine prospektiv geplante Studie ohne Kontrollgruppe (einarmig) und damit gemäß Einstufung in der AM-NutzenV § 5 Abs. 6 Satz 3 um Evidenz der Stufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien). Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung dauerte die Studie PHAROS noch an.

Die systematische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern identifizierte keine laufenden oder abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien und keine weiteren klinischen Studien mit Encorafenib/Binimetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, aus denen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung Ergebnisse verfügbar waren.

Damit liegen für Encorafenib/Binimetinib – wie auch für viele der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien wie Dabrafenib/Trametinib – keine Studien mit einem Kontrollarm, weder aktiv - noch placebokontrolliert, vor. Ein adjustierter indirekter Vergleich war somit nicht möglich.

Nicht-adjustierte indirekte Vergleiche werden im IQWiG-Methodenpapier grundsätzlich abgelehnt [4]. Daher wird auf die Darstellung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Modul verzichtet.

Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, stellen die im vorliegenden Dossier präsentierten Daten die bestmögliche Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens dar. Insgesamt erlaubt die vorliegende Datenbasis die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. 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.

Schlechte Prognose bei NSCLC

Lungenkrebs gehört zu den prognostisch ungünstigen Tumoren. Bei Erstdiagnose hat etwa die Hälfte aller NSCLC-Patienten bereits Fernmetastasen (Stage IV). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate dieser Patienten liegt für Frauen bei rund 25 % und beträgt für Männer 19 % [10]. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten mit Fernmetastasen liegt unter 10 % [11].

Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und BRAF-V600-Mutationen haben unter Chemotherapie eine besonders ungünstige Prognose [12, 13]. Im Vergleich zu Patienten ohne BRAF-V600-Mutation oder mit Wildtyp scheinen sie schlechter auf eine platinbasierte Chemotherapie anzusprechen [14–16].

Sowohl S3- als auch ESMO-Leitlinie empfehlen für die 1L eine zielgerichtete Therapie mit Dabrafenib/Trametinib [17, 18]. In der Onkopedia-Leitlinie wird darüber hinaus die Immun(chemo)therapie als Therapieoption benannt [11]. Die Evidenz hierzu ist allerdings für Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation sehr schwach [17]. Retrospektive Analysen kleiner Fallserien deuten auf eine begrenzte Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim BRAF-mutierten NSCLC hin [19–21].

Mit BRAF- und MEK-Inhibitoren konnte in Phase-II-Studien eine vergleichsweise bessere Wirksamkeit bei Patienten mit einer V600-Mutation nachgewiesen werden.

Eine prospektive Phase-II-Studie (BRF113928) mit einer Dabrafenib/Trametinib-Kombinationstherapie zeigte in der Erstlinie (N=36) oder nach der Erstlinie (N=57) bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem NSCLC in der Bewertung durch ein unabhängiges Reviewkomitee bei den therapie-naiven Patienten eine ORR von 64 % (95 %-KI [46; 79]), ein medianes PFS von 14,6 Monaten (95 %-KI [7,0; 22,1]) sowie eine mediane DOR von 15,2 Monaten (95 %-KI [7,8; 23,5]) [22].

Bei vorbehandelten Patienten konnten eine ORR von 63,2 [49,3; 75,6], ein medianes PFS von 8,6 (95 %-KI [5,2; 19,1]) und eine mediane DOR von 9,0 (95 %-KI [5,8; 17,6]) erreicht werden [23].

In einer Folgeanalyse mit einer medianen Beobachtungszeit von 16,3 Monaten betrug das mediane OS bei den therapie-naiven Patienten 17,3 Monate (95 %-KI [12,3; 40,2]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 26 % bzw. 19 % [24].

Bei den vorbehandelten Patienten lag es bei 18,2 Monaten (95 %-KI [14,3; 28,6]) mit 4- und 5-Jahres-Überlebensraten von 34 % bzw. 22 % [24].

Patienten mit fortgeschrittenem BRAF-V600-mutierten NSCLC haben somit trotz der verschiedenen Therapiemöglichkeiten eine ungünstige Prognose [12, 13]

Die Kombinationstherapie aus Dabrafenib und Trametinib ist zudem mit hohen Pyrexie-Raten verbunden (56 %), einer behandlungsbegrenzenden Toxizität, die zu Krankenhausaufenthalten und Dosisunterbrechungen führen kann [24].

Aufgrund des Sicherheitsprofils (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse: 56 %) stufte die ESMO Dabrafenib/Trametinib zuletzt um einen Scorepunkt auf 2 zurück, während für Encorafenib/Binimetinib ein Scorewert von 3 bestimmt wurde [25–27].

Eine große Metaanalyse mit 91 Studien gibt Hinweise darauf, dass einige BRAF- und MEK-Inhibitor-Kombinationen aufgrund ihres spezifischen Nebenwirkungsprofils für bestimmte Patienten besser geeignet sind als andere [28].

Mit Encorafenib/Binimetinib steht eine zweite zielgerichtete, effektive und sichere mutationsspezifische Therapieoption zur Verfügung, zu der in der Indikation des BRAF-V600-mutierten, metastasierten Melanoms über fast sechs Jahre hinweg umfassende klinische Erfahrungen in der Praxis zur Sicherheit und Verträglichkeit gesammelt werden konnten.

Evidenzbasis

Die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Encorafenib/Binimetinib für die neue Indikation „fortgeschrittenes NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation“ erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie PHAROS, die derzeit an 48 Studienzentren in 5 Ländern der Regionen USA, Südkorea und Europa durchgeführt wird. Der erste Patient wurde am 04.06.2019 eingeschlossen; das Studienende ist für den 31.12.2024 geplant [5]. In der einarmigen Phase-II-Studie erhalten 98 erwachsene Patienten in der 1L (N=59) oder 2L+ (N=39) während der 28-tägigen Behandlungsdauer je Zyklus einmal täglich

Encorafenib in einer Dosis von 450 mg und zweimal täglich Binimetinib in einer Dosis von 45 mg.

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19.07.2023 betrug die mediane Beobachtungsdauer der Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit BRAF-V600E-Mutation in der PHAROS-Studie 24,8 Monate. Für Patienten in der 1L lag sie bei 26,6 Monaten und für Patienten ab der zweiten Linie bei 15,2 Monaten (Tabelle 4-48).

Der Median für das Gesamtüberleben wurde bei Patienten in der Erstlinie nicht erreicht (n. e.) (95 %-KI [26,7; n. e.]; Monate). Bei Patienten nach Erstlinienbehandlung betrug er 30,3 Monate (95 %-KI [14,1; n. e.]) (Tabelle 4-113).

Tabelle 4-113: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zur Mortalität aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensurierung n (%)	Überlebenszeit (Monate) Median [95 %-KI]
Gesamtüberleben (OS) - alle Patienten – n (%)			
98	39 (39,8 %)	59 (60,2 %)	n. e. [26,7; n. e.]
Gesamtüberleben (OS) - Erstlinienbehandlung (1L) – n (%)			
59	22 (37,3 %)	37 (62,7 %)	n. e. [26,7; n. e.]
Gesamtüberleben (OS) – nach Erstlinienbehandlung (2L+) – n (%)			
39	17 (43,6 %)	22 (56,4 %)	30,3 [14,1; n. e.]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Mediane und 95 %-KI wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet. Datenschnitt: 19.07.2023. Quelle: Tabelle 14.2.14 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. e.: nicht erreicht			

Morbidität

In der PHAROS-Studie konnte in der 1L gemäß IRR eine hohe objektive Ansprechrate von 74,6 % (44/59 Patienten; 95 %-KI [61,6; 85,0]) verzeichnet werden (Tabelle 4-114). Die mediane Ansprechdauer betrug bei Patienten mit bestätigtem Ansprechen 40,0 Monate (95 %-KI [23,1; n. e.]) (Tabelle 4-115).

In der 2L+ betrug die ORR gemäß IRR 46,2 % (18/39 Patienten; 95 %-KI [30,1; 62,8]) (Tabelle 4-114). Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 16,7 Monaten (95 %-KI [7,4; n. e.]) (Tabelle 4-115).

Das mediane progressionsfreie Überleben aller Patienten in der 2L+ betrug gemäß IRR 9,3 Monate (95 %-KI [6,2; 24,8]) (Tabelle 4-116).

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
62/98	63,3 [52,9; 72,8]	44/59	74,6 [61,6; 85,0]	18/39	46,2 [30,1; 62,8]
Die Auswertungen basieren auf der ITT (<i>intention-to-treat</i>)-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabellen 14.2.1 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten					

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Dauer des Ansprechens (Monate) Median [95 %-KI]
Alle Patienten			
62	25 (40,3 %)	37 (59,7 %)	40,0 [16,7; n. e.]
Erstlinienbehandlung (1L)			
44	17 (38,6 %)	27 (61,4 %)	40,0 [23,1; n. e.]
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)			
18	8 (44,4 %)	10 (55,6 %)	16,7 [7,4; n. e.]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Mediane und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet [3]. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabelle 14.2.8 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; n. e.: nicht erreicht			

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Überlebenszeit (Monate) Median [95 %-KI]
Alle Patienten			
98	47 (48,0 %)	51 (52,0 %)	19,5 [9,3; 41,8]
Erstlinienbehandlung (1L)			
59	27 (45,8 %)	32 (54,2 %)	24,9 [15,7; 44,0]
Nach Erstlinienbehandlung (2L+)			
39	20 (51,3 %)	19 (48,7 %)	9,3 [6,2; 24,8]

Anzahl Patienten N	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Zensierung n (%)	Überlebenszeit (Monate) Median [95 %-KI]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Mediane und 95 %-Konfidenzintervalle wurden mit der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet [3]. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabelle 14.2.12 [6]. KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Gruppengröße (Gesamtzahl an Patienten)			

Sicherheit und Verträglichkeit

Die EMA stellte bei der Bewertung der neuen Indikation keine unerwarteten oder neuen Sicherheitsrisiken im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von Encorafenib und Binimetinib fest [7].

Unerwünschte Ereignisse

Bei Betrachtung aller Patienten der PHAROS-Studie traten unabhängig von der Therapielinie bei 99,0 % der Patienten (n=97) unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-6). Die häufigsten UE nach PT waren Übelkeit (58,2 %), Diarrhoe (52,0 %), Ermüdung (44,9 %) und Erbrechen (40,8 %) (Tabelle 4-67).

Die UE erreichten bei 70,4 % der Patienten (n=69) einen Schweregrad von CTCAE ≥ 3 (Tabelle 4-117). Die häufigsten UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach PT waren hierbei Anämie (13,3 %), Lipase erhöht (11,2 %) und Hyponatriämie (10,2 %) (Tabelle 4-79).

Bei 16,3 % der Patienten (n=16) führten UE zu einem Abbruch der Therapie mit Encorafenib/Binimetinib. Bei 18,4 % der Patienten (n=18) resultierten UE in einen Abbruch der Therapie mit Encorafenib. Für 19,4 % der Patienten (n=19) wurde ein Abbruch der Therapie mit Binimetinib in Zusammenhang mit UE berichtet (Tabelle 4-117).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende UE wurden für 45,9 % der Patienten (n=45) berichtet (Tabelle 4-117). Das häufigste SUE nach PT ≥ 5 % der Patienten war Progression einer Erkrankung (6,1 %) (Tabelle 4-73).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Die häufigsten (PT ≥ 20 %) gemäß a priori definierter Kategorien berichteten AESI für Encorafenib waren Ausschlag (26,5 %) neben Anomalien im Leberfunktionstest (22,4 %) und Myopathien (21,4 %) (Tabelle 4-101). Unter Behandlung mit Binimetinib wurden am häufigsten (PT ≥ 20 %) Retinopathien ohne Netzhautvenenverschluss (31,6 %), Ausschlag (26,5 %), Peripheres Ödem (24,5 %), Anomalien im Leberfunktionstest (22,4 %) und Myopathien (22,4) als AESI dokumentiert (Tabelle 4-104). Die häufigsten SAESI traten sowohl unter Encorafenib als auch unter Binimetinib in 6,1 % der Fälle Blutungen am häufigsten auf (Tabelle 4-101, Tabelle 4-104). AESI mit einem Schweregrad von CTCAE ≥ 3 traten unter

Encorafenib und Binimetinib mit je 12,2 % als Anomalien im Leberfunktionstest gleich häufig auf (Tabelle 4-107, Tabelle 4-110).

Unerwünschte Ereignisse, die unmittelbar auf die Behandlung mit Encorafenib/Binimetinib zurückzuführen sind, können durch einfache Maßnahmen des Patienten oder Dosisanpassungen gut kontrolliert werden [8].

Tabelle 4-117: Zusammenfassung der Ergebnisse auf Endpunktebene zu Sicherheit und Verträglichkeit aus der Studie PHAROS mit der zu bewertenden Arzneimittelkombination Encorafenib/Binimetinib

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen					
Jegliche UE					
97/98	99,0 [94,5; 100,0]	59/59	100,0 [93,9; 100,0]	38/39	97,4 [86,5; 99,9]
Schwerwiegende UE					
45/98	45,9 [35,8; 56,3]	27/59	45,8 [32,7; 59,2]	18/39	46,2 [30,1; 62,8]
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3					
69/98	70,4 [60,3; 79,2]	43/59	72,9 [59,7; 83,6]	26/39	66,7 [49,8; 80,9]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib führte					
18/98	18,4 [11,3; 27,5]	12/59	20,3 [11,0; 32,8]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Binimetinib führte					
19/98	19,4 [12,1; 28,6]	13/59	22,0 [12,3; 34,7]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
UE, das zum Abbruch der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib führte					
16/98	16,3 [9,6; 25,2]	10/59	16,9 [8,4; 29,0]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse					
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
Jegliche AESI					
80/98	81,6 [72,5; 88,7]	50/59	84,7 [73,0; 92,8]	30/39	76,9 [60,7; 88,9]
Jegliche AESI unter Encorafenib					
61/98	62,2 [51,9; 71,8]	40/59	67,8 [54,4; 79,4]	21/39	53,8 [37,2; 69,9]
Jegliche AESI unter Binimetinib					
79/98	80,6 [71,4; 87,9]	49/59	83,1 [71,0; 91,6]	30/39	76,9 [60,7; 88,9]
Schwerwiegende AESI					
14/98	14,3 [8,0; 22,8]	8/59	13,6 [6,0; 25,0]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
Schwerwiegende AESI unter Encorafenib					
10/98	10,2 [5,0; 18,0]	4/59	6,8 [1,9; 16,5]	6/39	15,4 [5,9; 30,5]
Schwerwiegende AESI unter Binimetinib					
10/98	10,2 [5,0; 18,0]	7/59	11,9 [4,9; 22,9]	3/39	7,7 [1,6; 20,9]

Alle Patienten		Erstlinienbehandlung (1L)		Nach Erstlinienbehandlung (2L+)	
n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]	n/N	% [95 %-KI]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3					
34/98	34,7 [25,4; 45,0]	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	10/39	25,6 [13,0; 42,1]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Encorafenib					
24/98	24,5 [16,4; 34,2]	17/59	28,8 [17,8; 42,1]	7/39	17,9 [7,5; 33,5]
AESI vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter Binimetinib					
33/98	33,7 [24,4; 43,9]	24/59	40,7 [28,1; 54,2]	9/39	23,1 [11,1; 39,3]
Die Auswertungen basieren auf der Sicherheits-Population. Datenschnitt: 19.07.2023. Quellen: Tabellen 14.3.1.1.1, 14.3.1.1.4, 14.3.1.4.1 [6] und eigene Auswertungen [9]. AESI: <i>adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse); CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; KI: Konfidenzintervall; n: Gruppengröße (Anzahl Patienten mit Ereignis); N: Gesamtzahl an Patienten; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie können vermutlich uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da überwiegend Patienten kaukasischer Abstammung eingeschlossen wurden und davon auszugehen ist, dass die medizinischen Versorgungsstandards der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten behandelt wurden (48 Zentren, davon 18 Zentren: Europa, 29: Nordamerika, 1: Südkorea), mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Fazit

In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergeben sich klinisch relevante, positive Effekte von Encorafenib/Binimetinib sowohl für das Überleben als auch für das Therapieansprechen und die Dauer des Ansprechens von therapie-naiven (1L) und vorbehandelten Patienten (2L+) mit einer BRAF-V600E-Mutation:

Erstlinienbehandlung

- In der im Median 26,6 Monate andauernden Beobachtungszeit wurde das mediane Gesamtüberleben bei Patienten unter Erstlinienbehandlung nicht erreicht (95 %-KI [26,7; n. e.]; Monate).
- Es konnte eine objektive Ansprechrate nach IRR von 74,6 % erreicht werden (95 %-KI [61,6; 85,0]).
- Die Dauer des Ansprechens betrug 40,0 Monate (95 %-KI [23,1; n. e.]).
- Das progressionsfreie Überleben lag nach IRR bei 24,9 Monaten (95 %-KI [15,7; 44,0]).

Nach Erstlinienbehandlung

- Bei vorbehandelten Patienten betrug das mediane Gesamtüberleben 30,3 Monate (95 %-KI [14,1; n. e.]).
- Die objektive Ansprechrate lag nach IRR bei 46,2 % (95 %-KI [30,1; 62,8]).
- Die Dauer des Ansprechens betrug 16,7 Monate (95 %-KI [7,4; n. e.]).
- Das progressionsfreie Überleben lag nach IRR bei 9,3 Monaten (95 %-KI [6,2; 24,8]).
- In beiden Populationen zeigten sich keine unerwarteten oder neuen Sicherheitsrisiken.

Insbesondere vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs dieser seltenen Patientenpopulation und den nur eingeschränkten Therapieerfolgen unter den aktuell verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten ist das beobachtete Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Encorafenib/Binimetinib gegenüber den Vergleichstherapien als vorteilhaft und klinisch relevant einzustufen. Encorafenib/Binimetinib stellt somit eine relevante Therapieoption dar.

In der Gesamtbetrachtung resultiert aus den klinisch relevanten positiven Effekten und dem Sicherheitsprofil ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Encorafenib/Binimetinib.

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

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

Tabelle 4-118: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (<i>non-small cell lung cancer</i> [NSCLC]) mit einer BRAF-V600E-Mutation	Nicht quantifizierbar.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Aufgrund der Seltenheit der BRAF-Mutation bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs und der kommerziellen Verfügbarkeit einer BRAF/MEK-Kombination konnte eine randomisierte klinische Studie nicht durchgeführt werden.

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 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) 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 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ 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.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- 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.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-312; Encorafenib zur Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms; 08.05.2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-198; Encorafenib zur Behandlung von NSCLC mit einer BRAF-V600-Mutation (Zweitlinientherapie); 20.11.2023.
3. Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics*. 1982; 38: 29. doi:10.2307/2530286.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0. 19.09.2023. <https://www.iqwig.de/ueber-uns/methoden/methodenpapier/>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
5. Pfizer. An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer: NCT03915951. 16.04.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03915951>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
6. Pfizer. A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Data Cut-off Date: 19.07.2023; Tables; 25.08.2023.
7. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP extension of indication variation assessment report Procedure No. EMEA/H/C/WS2538: Procedure No. EMEA/H/C/WS2538; 25.07.2024.
8. Baik C, Cheng ML, Dietrich M, Gray JE, Karim NA. A Practical Review of Encorafenib and Binimetinib Therapy Management in Patients with BRAF V600E-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther* 2024. doi:10.1007/s12325-024-02839-4.
9. Pierre Fabre Pharma GmbH. Eigene Analysen zu Modul 4 C Ergebnistabellen zum Nutzen und Zusatznutzen von Binimetinib. Studie PHAROS (NCT03915951) Datenschnitt: 19.07.2023; 23.08.2024.

10. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2019/2020. 14th ed.; 2023. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien - Lungenkarzinom, nicht-kleinzellig (NSCLC); November 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
12. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet*. 2016; 387: 1415–26. doi:10.1016/S0140-6736(16)00004-0.
13. O'Leary CG, Andelkovic V, Ladwa R, Pavlakis N, Zhou C, Hirsch F, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2019; 8: 1119–24. doi:10.21037/tlcr.2019.10.22.
14. Ding X, Zhang Z, Jiang T, Li X, Zhao C, Su B, Zhou C. Clinicopathologic characteristics and outcomes of Chinese patients with non-small-cell lung cancer and BRAF mutation. *Cancer Med*. 2017; 6: 555–62. doi:10.1002/cam4.1014.
15. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 4532–40. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-0657.
16. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Grazia Sciarrotta M, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 3574–9. doi:10.1200/JCO.2011.35.9638.
17. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023; 34: 339–57. doi:10.1016/j.annonc.2022.12.009.
18. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie). S3-Leitlinie Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms, Langversion 3.0, März 2024, AWMF-Registernummer: 020-007OL; 2024. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Lungenkarzinom/Version_3/L_L_Lungenkarzinom_Langversion_3.0.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
19. Tabbò F, Pisano C, Mazieres J, Mezquita L, Nadal E, Planchard D, et al. How far we have come targeting BRAF-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev*. 2022; 103: 102335. doi:10.1016/j.ctrv.2021.102335.
20. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol*. 2019; 30: 1321–8. doi:10.1093/annonc/mdz167.
21. Guisier F, Dubos-Arvis C, Viñas F, Doubre H, Ricordel C, Ropert S, et al. Efficacy and Safety of Anti-PD-1 Immunotherapy in Patients With Advanced NSCLC With BRAF, HER2, or MET Mutations or RET Translocation: GFPC 01-2018. *J Thorac Oncol*. 2020; 15: 628–36. doi:10.1016/j.jtho.2019.12.129.

22. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 1307–16. doi:10.1016/S1470-2045(17)30679-4.
23. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet P-J, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 984–93. doi:10.1016/S1470-2045(16)30146-2.
24. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Hashemi SMS, Mazieres J, Kim TM, et al. Phase 2 Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With BRAF V600E-Mutant Metastatic NSCLC: Updated 5-Year Survival Rates and Genomic Analysis. *J Thorac Oncol.* 2022; 17: 103–15. doi:10.1016/j.jtho.2021.08.011.
25. European Society for Medical Oncology (ESMO). Management of Advanced and Metastatic Disease (after Positive Findings on Molecular Tests) | ESMO. Juli 2024. <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-oncogene-addicted-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/management-of-advanced-and-metastatic-disease/management-of-advanced-and-metastatic-disease-after-positive-findings-on-molecular-tests/brav-v600-mutation>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
26. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecard Dabrafenib/Trametinib NSCLC. 17.08.2023. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-131-1>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
27. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO-MCBS Scorecards Encorafenib/Binimetinib NSCLC. 20.11.2023. <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards/scorecard-405-1>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
28. Garutti M, Bergnach M, Polesel J, Palmero L, Pizzichetta MA, Puglisi F. BRAF and MEK Inhibitors and Their Toxicities: A Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2022. doi:10.3390/cancers15010141.
29. Abbasi HQ, Oduoye MO, Goyal A. Celebrating a breakthrough: FDA endorses encorafenib plus binimetinib alongside two companion diagnostics for BRAFV600E mutant metastatic non-small cell lung cancer. *Int J Surg.* 2024; 110: 1894–5. doi:10.1097/JS9.0000000000001044.
30. Fareed A, Amir N, Ajaz H, Sohail A, Vaid R, Farhat S. Advances in BRAF-targeted therapies for non-small cell lung cancer: the promise of encorafenib and binimetinib. *Int J Surg.* 2024; 110: 1891–3. doi:10.1097/JS9.0000000000001051.
31. European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: Braftovi (Encorafenib); 19.08.2024.
32. Array BioPharma (Pfizer). A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer. Study protocol version 5; 24.09.2021.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im

- Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009. 07.08.2024. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3531/VerfO_2024-04-04_iK_2024-08-07.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
34. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*. 2008; 13 Suppl 2: 19–21. doi:10.1634/theoncologist.13-S2-19.
 35. Cella D, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, et al. Clinically meaningful improvement in symptoms and quality of life for patients with non-small-cell lung cancer receiving gefitinib in a randomized controlled trial. *JCO*. 2005; 23: 2946–54. doi:10.1200/JCO.2005.05.153.
 36. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45: 228–47. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 37. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92: 205–16. doi:10.1093/jnci/92.3.205.
 38. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry; 2018. <https://www.fda.gov/media/71195/download>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 39. Pfizer. A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: 90 Days Update; Data Cut-off Date: 22.01.2022; 09.05.2023.
 40. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5; 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
 41. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 1315–27. doi:10.1016/S1470-2045(18)30497-2.
 42. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19: 603–15. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
 43. Riely GJ, Smit EF, Ahn M-J, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. A plain language summary of the PHAROS study: the combination of encorafenib and binimetinib for people with BRAF V600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer. *Future Oncol*. 2024; 20: 1047–55. doi:10.2217/fon-2023-0859.
 44. Riely GJ, Smit EF, Ahn M-J, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2023; 41: 3700–11. doi:10.1200/JCO.23.00774.

45. Riely GJ, Smit EF, Ahn M-J, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. Erratum: Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF(V600)-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2024; 42: 245. doi:10.1200/JCO.23.02518.
46. Array BioPharma Inc. A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer: 2019-000417-37, ARRAY-818-202. 16.07.2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000417-37. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
47. Array BioPharma Inc. A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer: ARRAY-818-202. 10.12.2019. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000417-37-ES>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
48. Pfizer. An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer: C4221008; 2019-000417-37; ARRAY-818-202. 22.04.2024. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915951>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
49. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). ENCOrafenib With Binimetinib in bRAF NSCLC: NCT04526782. 07.03.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526782>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
50. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). A Phase II study of the BRAF inhibitor Encorafenib in combination with the MEK inhibitor Binimetinib in Patients with BRAFV600E-mutant metastatic Non-small Cell Lung Cancer: 2019-004621-24, IFCT-1904. 18.11.2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004621-24. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
51. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). Encorafenib in combination with Binimetinib in Patients with BRAFV600E-mutant metastatic Lung Cancer: IFCT-1904. 23.11.2020. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004621-24-FR>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
52. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). ENCOrafenib With Binimetinib in bRAF NSCLC: IFCT-1904. 18.03.2024. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526782>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
53. Pierre Fabre Médicament. Phase II Study Investigating the Combination of Encorafenib and Binimetinib in BRAF V600E Mutated Chinese Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: NCT05195632. 26.10.2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195632>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
54. Pierre Fabre Médicament. Phase II Study Investigating the Combination of Encorafenib and Binimetinib in BRAF V600E Mutated Chinese Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: CTR20212962; CTR20212961; W00090GE203. 06.11.2023. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05195632>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.

55. Strata Oncology. Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): NCT05097599. 21.05.2024. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097599>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
56. Strata Oncology. Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): KEYNOTE-F04;STR-004-001. 03.06.2024. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05097599>. Zuletzt geprüft am: 07.09.2024.
57. Pfizer. A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Final Clinical Study Report Protocol C4221008 (ARRAY-818-202); Data Cut-off Date: 22.09.2022; 11.05.2023.
58. Riely GJ, Ahn M-J, Felip E, Ramalingam SS, Smit EF, Tsao AS, et al. Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant non-small cell lung cancer: phase II PHAROS study design. *Future Oncol.* 2022; 18: 781–91. doi:10.2217/fo-2021-1250.
59. Riely GJ, Smit EF, Ahn M-J, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. Efficacy and safety of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600E-mutant (BRAFV600E) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) from the phase 2 PHAROS study. Chicago; 2023. Zuletzt geprüft am: 28.02.2024.
60. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 93–9. doi:10.3322/caac.21388.
61. Pfizer. A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600-mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Data Cut-off Date: 19.07.2023; Figures; 24.08.2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² 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 4-119 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der MEDLINE®-Datenbank - RCT

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	PubMed®	
Datum der Suche	26.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib[Title/Abstract]	365
2	braftovi[Title/Abstract]	16
3	lgx 818[Title/Abstract]	3
4	lgx818[Title/Abstract]	23
5	ono 7702[Title/Abstract]	1
6	ono7702[Title/Abstract]	0
7	cs 2289[Title/Abstract]	8
8	cs2289[Title/Abstract]	0
9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	381
10	binimetinib[Title/Abstract]	358
11	mektovi[Title/Abstract]	11
12	mek 162[Title/Abstract]	12
13	mek162[Title/Abstract]	78
14	ono 7703[Title/Abstract]	0
15	ono7703[Title/Abstract]	0
16	arry 162[Title/Abstract]	4
17	arry162[Title/Abstract]	3
18	arry 438162[Title/Abstract]	2
19	arry438162[Title/Abstract]	1
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	415
21	9 AND 20	228
22	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]	75.342
23	Lung Neoplasms[MeSH Terms]	286.602
24	(Lung[MeSH Terms]) AND (Neoplasm[MeSH Terms])	39.013
25	adenocarcinoma*[Title/Abstract]	192.462
26	cancer*[Title/Abstract]	2.417.270
27	carcino*[Title/Abstract]	980.640

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	PubMed®	
Datum der Suche	26.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	lesion*[Title/Abstract]	1.011.351
29	malign*[Title/Abstract]	730.854
30	neoplas*[Title/Abstract]	467.925
31	sarcom*[Title/Abstract]	130.529
32	tumor*[Title/Abstract]	1.860.271
33	tumors*[Title/Abstract]	767.544
34	tumour*[Title/Abstract]	319.271
35	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34	5.021.181
36	(((non[Title/Abstract] AND (small[Title/Abstract]))) OR (nonsmall[Title/Abstract])) AND (cell[Title/Abstract]) AND (lung[Title/Abstract])	99.021
37	bronch*[Title/Abstract]	276.577
38	lung*[Title/Abstract]	858.212
39	peribronch*[Title/Abstract]	3.359
40	pulmon*[Title/Abstract]	672.167
41	respirator*[Title/Abstract]	608.869
42	thora*[Title/Abstract]	260.891
43	36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42	2.050.975
44	35 AND 43	565.375
45	non small cell lung[Title/Abstract]	90.494
46	NSCLC[Title/Abstract]	66.024
47	22 OR 23 OR 24 OR 44 OR 45 OR 46	627.172
48	21 AND 47	26

Tabelle 4-120 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der EMBASE®-Datenbank - RCT

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Embase.com	
Datum der Suche	27.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib:ti,ab	690
2	braftovi:ti,ab	17
3	lgx818:ti,ab	59
4	'lgx 818':ti,ab	3
5	ono7702:ti,ab	-
6	'ono 7702':ti,ab	-
7	cs2289:ti,ab	-
8	'cs 2289':ti,ab	-
9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	718
10	binimetinib:ti,ab	724
11	mektovi:ti,ab	10
12	mek162:ti,ab	178
13	'mek 162':ti,ab	22
14	ono7703:ti,ab	-
15	'ono 7703':ti,ab	-
16	arry162:ti,ab	11
17	'arry 162':ti,ab	10
18	arry438162:ti,ab	7
19	'arry 438162':ti,ab	9
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	858
21	9 AND 20	456
22	'non small cell lung cancer'/exp	230.237
23	adenocarcinoma*:ti,ab	287.417
24	cancer*:ti,ab	3.387.145
25	carcino*:ti,ab	1.296.169
26	lesion*:ti,ab	1.426.449
27	malign*:ti,ab	1.055.699
28	neoplas*:ti,ab	433.219
29	sarcom*:ti,ab	162.681

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Embase.com	
Datum der Suche	27.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
30	tumor*:ti,ab	2.534.835
31	tumors*:ti,ab	1.070.702
32	tumour*:ti,ab	452.666
33	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32	6.798.678
34	bronch*:ti,ab	390.870
35	lung*:ti,ab	1.227.050
36	peribronch*:ti,ab	5.513
37	pulmon*:ti,ab	945.579
38	respirator*:ti,ab	831.666
39	thora*:ti,ab	373.564
40	34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	2.843.997
41	33 AND 40	843.252
42	'non small cell lung':ti,ab	139.384
43	'nsclc':ti,ab	117.404
44	22 OR 41 OR 42 OR 43	885.742
45	21 AND 44	53

Tabelle 4-121 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank - RCT

Datenbankname	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	
Suchoberfläche	<i>The Cochrane Library</i>	
Datum der Suche	26.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289	175
2	binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162	205
3	1 AND 2	140
4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6.655
5	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	12.113
6	adenocarcinoma* OR cancer* OR carcinoma* OR lesion* OR malignan* OR neoplas* OR sarcoma* OR tum*r	335.414
7	((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*	90.184
8	6 AND 7	25.941
9	NSCLC	12.390
10	4 OR 5 OR 8 OR 9	30.734
11	3 AND 10	3

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-122 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der MEDLINE®-Datenbank – weitere Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	PubMed®	
Datum der Suche	26.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib[Title/Abstract]	365
2	braftovi[Title/Abstract]	16
3	lgx 818[Title/Abstract]	3
4	lgx818[Title/Abstract]	23
5	ono 7702[Title/Abstract]	1
6	ono7702[Title/Abstract]	0
7	cs 2289[Title/Abstract]	8
8	cs2289[Title/Abstract]	0
9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	381
10	binimetinib[Title/Abstract]	358
11	mektovi[Title/Abstract]	11
12	mek 162[Title/Abstract]	12
13	mek162[Title/Abstract]	78
14	ono 7703[Title/Abstract]	0
15	ono7703[Title/Abstract]	0
16	arry 162[Title/Abstract]	4
17	arry162[Title/Abstract]	3
18	arry 438162[Title/Abstract]	2
19	arry438162[Title/Abstract]	1
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	415
21	9 AND 20	228
22	Carcinoma, Non-Small-Cell Lung[MeSH Terms]	75.342
23	Lung Neoplasms[MeSH Terms]	286.602
24	(Lung[MeSH Terms]) AND (Neoplasm[MeSH Terms])	39.013
25	adenocarcinoma*[Title/Abstract]	192.462
26	cancer*[Title/Abstract]	2.417.270
27	carcino*[Title/Abstract]	980.640

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	PubMed®	
Datum der Suche	26.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
28	lesion*[Title/Abstract]	1.011.351
29	malign*[Title/Abstract]	730.854
30	neoplas*[Title/Abstract]	467.925
31	sarcom*[Title/Abstract]	130.529
32	tumor*[Title/Abstract]	1.860.271
33	tumors*[Title/Abstract]	767.544
34	tumour*[Title/Abstract]	319.271
35	25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34	5.021.181
36	(((non[Title/Abstract] AND (small[Title/Abstract]))) OR (nonsmall[Title/Abstract])) AND (cell[Title/Abstract]) AND (lung[Title/Abstract])	99.021
37	bronch*[Title/Abstract]	276.577
38	lung*[Title/Abstract]	858.212
39	peribronch*[Title/Abstract]	3.359
40	pulmon*[Title/Abstract]	672.167
41	respirator*[Title/Abstract]	608.869
42	thora*[Title/Abstract]	260.891
43	36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42	2.050.975
44	35 AND 43	565.375
45	non small cell lung[Title/Abstract]	90.494
46	NSCLC[Title/Abstract]	66.024
47	22 OR 23 OR 24 OR 44 OR 45 OR 46	627.172
48	21 AND 47	26

Tabelle 4-123 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der EMBASE®-Datenbank – weitere Untersuchungen

Datenbankname		EMBASE®
Suchoberfläche		Embase.com
Datum der Suche		27.07.2024
Zeitsegment		Keine zeitliche Begrenzung
Suchfilter		keiner
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib:ti,ab	690
2	braftovi:ti,ab	17
3	lgx818:ti,ab	59
4	'lgx 818':ti,ab	3
5	ono7702:ti,ab	-
6	'ono 7702':ti,ab	-
7	cs2289:ti,ab	-
8	'cs 2289':ti,ab	-
9	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8	718
10	binimetinib:ti,ab	724
11	mektovi:ti,ab	10
12	mek162:ti,ab	178
13	'mek 162':ti,ab	22
14	ono7703:ti,ab	-
15	'ono 7703':ti,ab	-
16	arry162:ti,ab	11
17	'arry 162':ti,ab	10
18	arry438162:ti,ab	7
19	'arry 438162':ti,ab	9
20	10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	858
21	9 AND 20	456
22	'non small cell lung cancer'/exp	230.237
23	adenocarcinoma*:ti,ab	287.417
24	cancer*:ti,ab	3.387.145
25	carcino*:ti,ab	1.296.169
26	lesion*:ti,ab	1.426.449
27	malign*:ti,ab	1.055.699
28	neoplas*:ti,ab	433.219
29	sarcom*:ti,ab	162.681

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Embase.com	
Datum der Suche	27.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
30	tumor*:ti,ab	2.534.835
31	tumors*:ti,ab	1.070.702
32	tumour*:ti,ab	452.666
33	23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32	6.798.678
34	bronch*:ti,ab	390.870
35	lung*:ti,ab	1.227.050
36	peribronch*:ti,ab	5.513
37	pulmon*:ti,ab	945.579
38	respirator*:ti,ab	831.666
39	thora*:ti,ab	373.564
40	34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39	2.843.997
41	33 AND 40	843.252
42	'non small cell lung':ti,ab	139.384
43	'nsccl':ti,ab	117.404
44	22 OR 41 OR 42 OR 43	885.742
45	21 AND 44	53

Tabelle 4-124 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank – weitere Untersuchungen

Datenbankname	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	
Suchoberfläche	<i>The Cochrane Library</i>	
Datum der Suche	26.07.2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Begrenzung	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289	175
2	binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162	205
3	1 AND 2	140
4	MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	6.655
5	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	12.113
6	adenocarcinoma* OR cancer* OR carcinoma* OR lesion* OR malignan* OR neoplas* OR sarcoma* OR tum*r	335.414
7	(((non NEXT small) OR nonsmall) NEXT cell NEXT lung) OR pulmon*	90.184
8	6 AND 7	25.941
9	NSCLC	12.390
10	4 OR 5 OR 8 OR 9	30.734
11	3 AND 10	3

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

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

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

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden ArzneimittelTabelle 4-125 (Anhang): Suche im Studienregister *ClinicalTrials.gov* - RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	(encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289) AND (binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162)
Treffer	64

Tabelle 4-126 (Anhang): Suche im Studienregister *EU Clinical Trials Register* - RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	(encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289) AND (binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162)
Treffer	70

Tabelle 4-127 (Anhang): Suche im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform* - RCT

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	(bronch OR lung OR peribronch OR pulmon OR respirator OR thora) AND ((encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289) AND (binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162))
Treffer	7 Trials

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren UntersuchungenTabelle 4-128 (Anhang): Suche im Studienregister *ClinicalTrials.gov* – weitere Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	(encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289) AND (binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162)
Treffer	64

Tabelle 4-129 (Anhang): Suche im Studienregister *EU Clinical Trials Register* – weitere Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	(encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289) AND (binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162)
Treffer	70

Tabelle 4-130 (Anhang): Suche im Studienregister *International Clinical Trials Registry Platform* – weitere Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.07.2024
Eingabeoberfläche	Search
Suchstrategie	(bronch OR lung OR peribronch OR pulmon OR respirator OR thora) AND ((encorafenib OR braftovi OR lgx 818 OR lgx818 OR lgx-818 OR ono 7702 OR ono7702 OR ono-7702 OR cs 2289 OR cs-2289 OR cs2289) AND (binimetinib OR mektovi OR mek 162 OR mek162 OR mek-162 OR ono 7703 OR ono7703 OR ono-7703 OR arry 162 OR arry-162 OR arry162 OR ARRY 438162 OR ARRY438162 OR ARRY-438162))
Treffer	7 Trials

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

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

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

Nicht zutreffend. Im Titel- und Abstractscreening wurden bereits alle Treffer ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-131 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) – weitere Untersuchungen

Titel	Ausschlussgrund^a
Riely GJ, Smit EF, Ahn M-J, Felip E, Ramalingam SS, Tsao A, et al. A plain language summary of the PHAROS study: the combination of encorafenib and binimetinib for people with BRAF V600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer. <i>Future Oncol.</i> 2024;20(16):1047–55. doi:10.2217/fon-2023-0859.	A6
a: Tabelle 4-9	

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

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

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

Tabelle 4-132 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – RCT

Titel	Ausschlussgrund ^a
<i>Clinicaltrials.gov</i>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Academic and Community Cancer Research United. Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Pancreatic Cancer in Patients With a Somatic BRAF V600E Mutation. 06.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04390243. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 2. AIO-Studien-gGmbH. Neoadjuvant Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab for Patients With BRAF V600E Mutated/pMMR Localized Colorectal Cancer. 15.06.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05510895. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 3. Array BioPharma. LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. 09.01.2017. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01820364. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 4. CCTU- Cancer Theme. Perioperative Encobini in BRAFV600 Mutant Stage III (B/C/D) or Oligometastatic Stage IV Melanoma. 28.10.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097378. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 5. Craig L Slingluff, JR. A Clinical Trial to Evaluate a Melanoma Helper Peptide Vaccine Plus Dabrafenib and Trametinib. 12.12.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02382549. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 6. Dr. Ronnie Shapira. Overcoming Primary Resistance to Immunotherapy in Metastatic Melanoma. 05.06.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05304546. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 7. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Testing Treatment With Encorafenib and Binimetinib Before Surgery for Melanoma With Lymph Node Involvement. 19.12.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221438. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 8. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. 29.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03235245. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 9. Fondazione Melanoma Onlus. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. 07.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631447. Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 	A1

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>10. Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. Encorafenib and Binimetinib Before Local Treatment in Patients With BRAF Mutant Melanoma Metastatic to the Brain. 18.07.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03898908. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>11. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma. 13.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03543969. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>12. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Adjuvant Therapy Based on Pathologic Response After Neoadjuvant Encorafenib Binimetinib in Melanoma. 24.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04741997. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>13. Hospices Civils de Lyon. Association of Hydroxychloroquine, BRAF and MEK Inhibitors in Metastatic Melanoma : a Retrospective Case-control Study. 18.02.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04760080. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>14. Inge Marie Svane. Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. 13.07.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03563729. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>15. Jason J. Luke MD. Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. 23.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655157. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>16. Jonsson Comprehensive Cancer Center. Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations. 27.07.2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02263898. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>17. Leiden University Medical Center. (Neo)Adjuvant BRAF/MEK Inhibition in pN1c Melanoma. 14.03.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767879. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>18. M.D. Anderson Cancer Center. Nivolumab With Trametinib and Dabrafenib, or Encorafenib and Binimetinib in Treating Patients With BRAF Mutated Metastatic or Unresectable Stage III-IV Melanoma. 03.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910700. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>19. M.D. Anderson Cancer Center. Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Metastatic Melanoma and Central Nervous System Metastases. 23.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05026983. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>20. Massachusetts General Hospital. Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. 20.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03803553. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>21. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Binimetinib and Encorafenib in Advanced BRAF Mutant Cancers. 06.09.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03843775. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>22. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Clinical Trial of Phenformin in Combination With BRAF Inhibitor + MEK Inhibitor for Patients With BRAF-mutated Melanoma. 09.02.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03026517. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>23. National Cancer Institute. Encorafenib Plus Binimetinib for People With BRAF V600 Mutated Relapsed/Refractory HCL. 05.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04324112. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>24. Novartis Pharmaceuticals. Treatment Patterns and Outcomes of Targeted Therapy and Immunotherapy Among BRAF-Positive Melanoma Patients Treated in the Adjuvant Setting and Among BRAF-Positive Metastatic Melanoma Patients With</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>Low Tumor Burden. 06.04.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611229. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>25. Novartis Pharmaceuticals. Healthcare Resource Utilization and Costs in Metastatic Melanoma Patients Initiated Dabrafenib + Trametinib and Encorafenib + Binimetinib. 08.05.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05848219. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>26. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. 10.05.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801966. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>27. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. Encorafenib, Binimetinib and Palbociclib in BRAF-mutant Metastatic Melanoma CELEBRATE. 05.01.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720768. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>28. Pfizer. Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma. 03.04.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03878719. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>29. Pfizer. An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-mutant Melanoma Brain Metastasis. 31.05.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03911869. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>30. Pfizer. 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. 21.12.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02928224. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>31. Pfizer. LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma. 05.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02159066. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>32. Pfizer. A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors. 13.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01543698. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>33. Pfizer. Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma. 26.04.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01909453. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>34. Pfizer. A Study to Compare How Effective is Encorafenib Plus Binimetinib in Real-world and Clinical Trial Settings. 14.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954546. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>35. Pfizer. Comparative Effectiveness of Targeted Therapies in BRAF Positive Metastatic Melanoma in the US. 14.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05260684. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>36. Pfizer. A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. 19.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657991. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>37. Pfizer. A Study Comparing 3 Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, Pembrolizumab) to 2 Study Medicines (Ipilimumab and Nivolumab) in Patients With Advanced Melanoma. 19.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05926960. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>38. Pfizer. The FLOTILLA Study: Providing Continued Access to The Study Medicines Encorafenib and Binimetinib for Participants in Prior Clinical Trials.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>19.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05203172. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>39. Pierre Fabre Medicament. Hepatic Impairment Study of Encorafenib in Combination With Binimetinib in BRAF Melanoma. 21.02.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759846. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>40. Pierre Fabre Medicament. Adjuvant Encorafenib and Binimetinib in High-risk Stage II Melanoma With a BRAF Mutation. 22.11.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270044. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>41. Pierre Fabre Medicament. Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in Subjects With Previously Untreated BRAF-mutant ColoRectal Cancer. 02.02.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03693170. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>42. Pierre Fabre Medicament. A Study Evaluating the Combination of Encorafenib and Cetuximab Versus Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab in Chinese Patients With BRAF V600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer. 18.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004350. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>43. Pierre Fabre Pharma GmbH. Binimetinib Plus Encorafenib Real Life Investigation of Next Generation Melanoma Treatment. 19.01.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045691. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>44. Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf. Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. 16.02.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02902042. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>45. Providence Health & Services. Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer. 26.10.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04061980. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>46. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. Study of Binimetinib With Encorafenib in Adults With Recurrent BRAF V600-Mutated HGG. 06.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03973918. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>47. Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cetuximab in Combination With Encorafenib Plus Binimetinib as Induction Treatment in BRAF V600E Mutated MSS Initially Resectable or Potentially Resectable Colorectal Cancer. 08.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06207656. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>48. SWOG Cancer Research Network. A Study to Compare the Administration of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab Versus Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases. 14.08.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04511013. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>49. The Christie NHS Foundation Trust. Circulating Tumour DNA Guided Adaptive BRAF and MEK Inhibitor Therapy. 24.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06470880. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>50. UNICANCER. Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. 03.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04074096. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>51. UNICANCER. Personalized Medicine for Advanced Biliary Cancer Patients. 23.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615818. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>52. Universitair Ziekenhuis Brussel. A Clinical Trial of Regorafenib in Patients With Pretreated Advanced Melanoma. 24.10.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05370807. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>53. University Health Network T. Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Advanced Solid Tumors With Non-V600E BRAF Mutations. 08.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03839342. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>54. University of California, San Francisco. Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Treating Microsatellite Stable BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer. 09.01.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044430. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>55. University of Heidelberg Medical Center. BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA). 24.11.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02834364. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>56. University of Regensburg. Immune Monitoring in Metastatic Melanoma. 08.11.2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04158544. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>57. West China Hospital. Tolerability and Safety of Vemurafenib, Cetuximab Combined With Camrelizumab for BRAF V600E-mutated /MSS Metastatic Colorectal Cancer. 19.05.2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05019534. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>58. Pfizer. PF-07284892 in Participants With Advanced Solid Tumors. 30.04.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04800822. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>59. Pfizer. Study of Immunotherapy (Sasanlimab) in Combination With Targeted Therapies in People With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Landscape 1011 Study). 10.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585815. Zuletzt geprüft am 26.07.2024..</p>	A2
<p>60. Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. ENCOrafenib With Binimetinib in bRAF NSCLC. 07.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526782.</p> <p>61. Pfizer. Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. 08.06.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03864042. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>62. Pfizer. An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer. 16.04.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03915951.</p> <p>63. Pierre Fabre Medicament. Phase II Study Investigating the Combination of Encorafenib and Binimetinib in BRAF V600E Mutated Chinese Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 26.10.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05195632.</p> <p>64. Strata Oncology. Strata PATH™ (Precision Indications for Approved Therapies). 21.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097599.</p>	A3
EU Clinical Trials Register	
<p>1. Acerta Pharma BV. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p> <p>2. Acucela Inc. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked Study Comparing the Efficacy and Safety of Emixustat Hydrochloride with Placebo for the Treatment of Macular Atrophy Secondary to Stargardt Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	A1

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>search/search?query=eudract_number:2018-003498-82. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p> <p>3. AIO-Studien-gGmbH. Neoadjuvant encorafenib, binimetinib and cetuximab for patients with BRAF V600E mutated/pMMR localized colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005771-12. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>4. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. A prospective, randomized, double blinded, crossover, two-treatment, two-sequence, short term pharmacokinetic, pharmacodynamic and tolerability, single centre study to compare AOP200704 vs. Esmolol. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023311-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>5. Arcturus Therapeutics, Inc. Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Nested Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ARCT-810 in Adolescent and Adult. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001081-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>6. Array Biopharma Inc. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>7. Array BioPharma Inc. A Multicenter, Open-label Phase Ib Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma P/071/2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001946-32. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>8. Array BioPharma Inc. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>9. Array BioPharma Inc. A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma Brain Metastasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004555-21. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>10. Array BioPharma Inc. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002138-35. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>11. Array BioPharma Inc. 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 Patient. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>search/search?query=eudract_number:2013-004552-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>12. Array BioPharma Inc. (a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.). 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>13. Assistance Publique-Hopiaux de Paris. CAMOVID: A multicenter randomized trial to evaluate the efficacy and safety of camostat mesylate for the treatment of SARS-CoV-2 infection in ambulatory adult patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003366-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>14. Cancer Research UK. SPIKE-1 TRIAL: A Randomised Phase II/III trial in a community setting, assessing use of camostat in reducing the clinical progression of COVID-19 by blocking SARS-CoV-2 Spike protein-initiated memb. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002110-41. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>15. Denali Therapeutics Inc. A Phase 2/3, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Determine the Efficacy and Safety of Tividenofusp (DNL310) vs Idursulfase in Pediatric and Young Adults Participants With Neuronopathic. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005200-35. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>16. Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital. The Impact of Camostat Mesilate on COVID-19 Infection: An investigator-initiated randomized, placebo-controlled, phase IIa trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001200-42. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>17. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresect. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>18. Fondazione Melanoma Onlus. 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 wit. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>19. Ghent University Hospital. The potential of oral Camostat in early COVID-19 disease in an ambulatory setting to reduce viral load and disease burden. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003475-18. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>20. Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. Multicentric phase II clinical trial to evaluate the activity of encorafenib and binimetinib before local treatment in patients with BRAF mutated melanoma with metastasis to the brain.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002530-20. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>21. ILTOO PHARMA. A Phase II, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of ILT-101 in patients with active moderate to severe systemic lup. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000488-17. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>22. Laboratorios Dr. Esteve S.A. Multicentre, randomised, double-blind, parallel group confirmatory Phase III study to compare the efficacy and safety of cizolirtine citrate 300 mg bid (600 mg/d), cizolirtine citrate 400 mg bid (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001116-31). Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>23. Merck KGaA. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002351-15. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>24. Merck KGaA. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003126-83. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>25. Merck Serono S.A. - Geneva. A SAFETY AND EFFICACY EXTENSION STUDY OF ONO-4641 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018705-11. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>26. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck Co., Inc. An Open-Label Phase III Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerability of GARDASIL®9 (A Multivalent Human Papillomavirus [HPV] L1 Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in Adult Women (27-). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005093-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>27. National Center for Cancer Immune Therapy. Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>28. Novartis Farmacéutica, S.A. 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 BRA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>29. Novartis Pharma AG. A 52 week, multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ligelizumab (QGE031) in decreasing the sensitivity to peanuts in patients wi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>search/search?query=eudract_number:2020-005339-56. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>30. Novartis Pharma AG. A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of ligelizumab (QGE031) in the treatment of Chronic Inducible Urticaria (CINDU) in adolesce. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003018-11. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>31. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Phase III Randomized, Controlled, Superiority Study Evaluating the Fibrin Pad Versus Standard of Care Treatment in Controlling Parenchymal Bleeding During Elective Hepatic Surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019427-58. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>32. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Phase III Randomized, Controlled, Superiority Study Evaluating the Fibrin Pad Versus Standard of Care Treatment in Controlling Severe Soft Tissue Bleeding During Abdominal, Retroperitoneal, Pelvi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004835-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>33. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Prospective, Randomized Controlled Study to Compare the Effects of a Fibrin Sealant(FS2) Versus Manual Compression on Haemostatic Efficacy During Vascular Surgical Procedures Utilising Polytetraf. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000889-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>34. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Randomized, Controlled Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of EviceL as an Adjunct to Sutured Dural Repair. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016501-41. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>35. Omrix Biopharmaceuticals Ltd. A Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Adhexil™. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001326-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>36. ONO PHARMA UK LTD. Open-Label Extension Study to Investigate the Continued Safety and Effect of ONO 2506PO (1200 mg OD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002912-27. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>37. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A randomised, double-blind, placebo controlled, double dummy, four period crossover study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of oral repeat doses of ONO-4053 and Cetirizine in subjec. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002273-54. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>38. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A RANDOMISED, MULTI-CENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, 5-WAY, PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ONO-8539 IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006538-33. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>39. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ONO-4641 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014339-19. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>40. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>41. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A MULTI-CENTRE RANDOMISED DOUBLE BLIND, PLACEBO AND ACTIVE CONTROLLED PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE EFFICACY AND SAFETY OF ONO-5334 IN POST MENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPENIA OR OSTEOPOROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002417-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>42. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase II multi-centre, extension study to investigate the long term safety of ONO-2506PO in patients diagnosed with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004723-37. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>43. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-centre, study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of ONO-4474 in patients with pain due to oste. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002675-97. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>44. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. ONO-7436 Phase III Study – A multicenter, open-label, uncontrolled study for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000662-11. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>45. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. ONO-7847 Japanese Clinical Study in Pediatric Patients Multicenter, open-label, uncontrolled study for the prevention of CINV. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000663-80. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>46. ONO Pharmaceutical Co.,Ltd. A MULTI-CENTRE,RANDOMISED,DOUBLE BLIND,PLACEBO CONTROLLED,PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE EFFICACY AND SAFETY OF ONO-2506PO COMPARED TO PLACEBO,IN THE PRESENCE OF RILUZOLE,TO PATIENTS DIAGNOSED. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002660-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>47. Oslo University Hospital. Study of Antithrombotic Treatment after Intracerebral Haemorrhage (STATICH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002636-13. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>48. Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium (PNOC). PNOC022: A Combination Therapy Trial using an Adaptive Platform Design for Children and Young Adults with Diffuse Midline Gliomas (DMGs) including Diffuse Intrinsic</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>Pontine Gliomas (DIPGs) at Initi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000636-40. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>49. PAION UK Limited. A Randomized, Single-blind, Propofol-controlled Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam in General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004565-24. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>50. PAION UK Ltd. A Phase 2/3, prospective, open-label trial evaluating the efficacy, safety, and pharmacokinetics of remimazolam for intravenous sedation in paediatric patients undergoing diagnostic and/or therapeu. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004118-37. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>51. Pfizer Inc. A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Adv. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p> <p>52. Pfizer Inc. A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE MELANOMA WHO PROGRESSED. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>53. Pfizer Inc. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ENCORAFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO PLUS PEMBROLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE METASTATIC OR UNRES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>54. Pfizer Inc. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF FIRST LINE ENCORAFENIB PLUS CETUXIMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY WITH A SAFETY LEAD-IN OF ENCORAFENIB AND C. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001288-99. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>55. Pfizer Inc. ENCORAFENIB/BINIMETINIB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM ENCORAFENIB/BINIMETINIB CLINICAL STUDIES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004395-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>56. Pierre Fabre Médicament. Adjuvant encorafenib & binimetinib vs. placebo in fully resected stage IIB/C BRAF V600E/K mutated melanoma: a randomized triple-blind phase III study in collaboration with the EORTC Melanoma Group. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004310-19. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>57. Pierre Fabre Médicament. Adjuvant encorafenib & binimetinib vs. placebo in resected stage II BRAF V600E/K mutated melanoma: a randomized triple-blind Phase III Study in collaboration with the EORTC Melanoma Group. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000743-41. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>58. Pierre Fabre Médicament. Phase II, open-label, single arm, multicenter study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in subjects with previously untreated BRAF V600E -mutant Metastatic Colorectal Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000271-32. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>59. Princess Maxima Center for Pediatric Oncology in The Netherlands. A Phase I/II study of Brigatinib in pediatric and young adult patients with ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, Inflammatory Myofibroblastic Tumors or other solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002713-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>60. Roche Farma, S.A. Estudio de extensión a largo plazo de los estudios WA22762 y NA25220, multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide mode. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002632-87. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>61. Sanofi Pasteur MSD. A phase III open-label randomised study to evaluate the immunogenicity and safety of the concomitant administration of a new Hexavalent DTaP-IPV-HepB-PRP-T combined vaccine (Hexavalent vaccine) giv. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005547-24. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>62. Sanofi Pasteur MSD S.N.C. A Randomized, Double-Blinded, Controlled with GARDASIL® (Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)), Phase 3 Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerabi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003399-10. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>63. UNICANCER. Phase 2, randomised trial testing the addition of upfront stereotactic radiosurgery to binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab in comparison with binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab alo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006331-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>64. Universität Heidelberg vertreten durch die kaufmännische Direktorin. LGX818 in combination with MEK162 in refractory or relapsed multiple myeloma patients with BRAFV600E or BRAFV600K mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004597-42. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>65. Vejle Hospital. Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
66. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Randomized, Parallel, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of SBI-087 in Seropositive Subjects With Active Rheumatoid Arthritis on a Stable Background of Metho. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010516-15 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024.	
67. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. An open-label, multi-center, dose-escalation and expansion study to evaluate the safety and efficacy of ONO-7579 in patients with advanced solid tumors/ NTRK gene fusion positive advanced solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004987-21 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 68. Pfizer Inc. A Phase 1b/2 Open Label Umbrella Study of Sasanlimab Combined with Anti-Cancer Therapies Targeting Multiple Molecular Mechanisms in Participants with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002829-28 . Zuletzt geprüft am 27.07.2024.	A2
69. Array BioPharma Inc. A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. 16.07.2019. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000417-37 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 70. Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique. A Phase II study of the BRAF inhibitor Encorafenib in combination with the MEK inhibitor Binimetinib in Patients with BRAFV600E-mutant metastatic Non-small Cell Lung Cancer. 18.11.2020. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004621-24 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024.	A3
<i>International Clinical Trials Registry Platform</i>	
1. Pfizer. Study of Immunotherapy (Sasanlimab) in Combination With Targeted Therapies in People With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Landscape 1011 Study). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585815 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024.	A2
2. Array BioPharma Inc. A study comparing combination of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. 10.12.2019. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000417-37-ES . Zuletzt geprüft am 27.07.2024. 3. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. Encorafenib in combination with Binimetinib in Patients with BRAFV600E-mutant metastatic Lung Cancer. 23.11.2020. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004621-24-FR . Zuletzt geprüft am 27.07.2024. 4. Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique. ENCOrafenib With Binimetinib in bRAF NSCLC. 18.03.2024. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04526782 . Zuletzt geprüft am 27.07.2024. 5. Pfizer. Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors.	A3

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03864042. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>6. Pfizer. An Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer. 22.04.2024. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03915951. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p> <p>7. Pierre Fabre Medicament. Phase II Study Investigating the Combination of Encorafenib and Binimetinib in BRAF V600E Mutated Chinese Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. 06.11.2023. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05195632. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p>	
a: Tabelle 4-8	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-133 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) – weitere Untersuchungen

Titel	Ausschlussgrund ^a
<i>Clinicaltrials.gov</i>	
<p>1. Academic and Community Cancer Research United. Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Pancreatic Cancer in Patients With a Somatic BRAF V600E Mutation. 06.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04390243. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>2. AIO-Studien-gGmbH. Neoadjuvant Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab for Patients With BRAF V600E Mutated/pMMR Localized Colorectal Cancer. 15.06.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05510895. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>3. Array BioPharma. LGX818 in Combination With Agents (MEK162; BKM120; LEE011; BGJ398; INC280) in Advanced BRAF Melanoma. 09.01.2017. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01820364. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>4. CCTU- Cancer Theme. Perioperative Encobini in BRAFV600 Mutant Stage III (B/C/D) or Oligometastatic Stage IV Melanoma. 28.10.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05097378. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>5. Craig L Slingsluff, JR. A Clinical Trial to Evaluate a Melanoma Helper Peptide Vaccine Plus Dabrafenib and Trametinib. 12.12.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02382549. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	A1

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>6. Dr. Ronnie Shapira. Overcoming Primary Resistance to Immunotherapy in Metastatic Melanoma. 05.06.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05304546. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>7. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Testing Treatment With Encorafenib and Binimetinib Before Surgery for Melanoma With Lymph Node Involvement. 19.12.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04221438. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>8. European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. 29.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03235245. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>9. Fondazione Melanoma Onlus. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. 07.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631447. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>10. Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. Encorafenib and Binimetinib Before Local Treatment in Patients With BRAF Mutant Melanoma Metastatic to the Brain. 18.07.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03898908. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>11. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma. 13.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03543969. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>12. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Adjuvant Therapy Based on Pathologic Response After Neoadjuvant Encorafenib Binimetinib in Melanoma. 24.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04741997. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>13. Hospices Civils de Lyon. Association of Hydroxychloroquine, BRAF and MEK Inhibitors in Metastatic Melanoma : a Retrospective Case-control Study. 18.02.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04760080. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>14. Inge Marie Svane. Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. 13.07.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03563729. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>15. Jason J. Luke MD. Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. 23.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04655157. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>16. Jonsson Comprehensive Cancer Center. Intermittent LGX818 and MEK162 in Treating Patients With Metastatic Melanoma Who Have BRAFV600 Mutations. 27.07.2020. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02263898. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>17. Leiden University Medical Center. (Neo)Adjuvant BRAF/MEK Inhibition in pN1c Melanoma. 14.03.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05767879. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>18. M.D. Anderson Cancer Center. Nivolumab With Trametinib and Dabrafenib, or Encorafenib and Binimetinib in Treating Patients With BRAF Mutated Metastatic or Unresectable Stage III-IV Melanoma. 03.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02910700. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>19. M.D. Anderson Cancer Center. Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Metastatic Melanoma and Central Nervous System Metastases. 23.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05026983. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>20. Massachusetts General Hospital. Identification and Treatment Of Micrometastatic Disease in Stage III Colon Cancer. 20.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03803553. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>21. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. A Study of Binimetinib and Encorafenib in Advanced BRAF Mutant Cancers. 06.09.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03843775. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>22. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Clinical Trial of Phenformin in Combination With BRAF Inhibitor + MEK Inhibitor for Patients With BRAF-mutated Melanoma. 09.02.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03026517. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>23. National Cancer Institute. Encorafenib Plus Binimetinib for People With BRAF V600 Mutated Relapsed/Refractory HCL. 05.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04324112. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>24. Novartis Pharmaceuticals. Treatment Patterns and Outcomes of Targeted Therapy and Immunotherapy Among BRAF-Positive Melanoma Patients Treated in the Adjuvant Setting and Among BRAF-Positive Metastatic Melanoma Patients With Low Tumor Burden. 06.04.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05611229. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>25. Novartis Pharmaceuticals. Healthcare Resource Utilization and Costs in Metastatic Melanoma Patients Initiated Dabrafenib + Trametinib and Encorafenib + Binimetinib. 08.05.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05848219. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>26. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. 10.05.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801966. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>27. Peter MacCallum Cancer Centre, Australia. Encorafenib, Binimetinib and Palbociclib in BRAF-mutant Metastatic Melanoma CELEBRATE. 05.01.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04720768. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>28. Pfizer. Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma. 03.04.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03878719. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>29. Pfizer. An Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-mutant Melanoma Brain Metastasis. 31.05.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03911869. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>30. Pfizer. 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. 21.12.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02928224. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>31. Pfizer. LGX818 and MEK162 in Combination With a Third Agent (BKM120, LEE011, BGJ398 or INC280) in Advanced BRAF Melanoma. 05.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02159066. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>32. Pfizer. A Phase Ib/II Study of LGX818 in Combination With MEK162 in Adult Patients With BRAF Dependent Advanced Solid Tumors. 13.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01543698. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>33. Pfizer. Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma. 26.04.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01909453. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>34. Pfizer. A Study to Compare How Effective is Encorafenib Plus Binimetinib in Real-world and Clinical Trial Settings. 14.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954546. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>35. Pfizer. Comparative Effectiveness of Targeted Therapies in BRAF Positive Metastatic Melanoma in the US. 14.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05260684. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>36. Pfizer. A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. 19.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04657991. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>37. Pfizer. A Study Comparing 3 Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, Pembrolizumab) to 2 Study Medicines (Ipilimumab and Nivolumab) in Patients With Advanced Melanoma. 19.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05926960. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>38. Pfizer. The FLOTILLA Study: Providing Continued Access to The Study Medicines Encorafenib and Binimetinib for Participants in Prior Clinical Trials. 19.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05203172. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>39. Pierre Fabre Medicament. Hepatic Impairment Study of Encorafenib in Combination With Binimetinib in BRAF Melanoma. 21.02.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759846. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>40. Pierre Fabre Medicament. Adjuvant Encorafenib and Binimetinib in High-risk Stage II Melanoma With a BRAF Mutation. 22.11.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270044. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>41. Pierre Fabre Medicament. Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab in Subjects With Previously Untreated BRAF-mutant ColoRectal Cancer. 02.02.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03693170. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>42. Pierre Fabre Medicament. A Study Evaluating the Combination of Encorafenib and Cetuximab Versus Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab in Chinese Patients With BRAF V600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer. 18.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004350. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>43. Pierre Fabre Pharma GmbH. Binimetinib Plus Encorafenib Real Life Investigation of Next Generation Melanoma Treatment. 19.01.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045691. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>44. Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf. Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. 16.02.2021. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02902042. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>45. Providence Health & Services. Encorafenib and Binimetinib With or Without Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Radioiodine Refractory BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer. 26.10.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04061980. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>46. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. Study of Binimetinib With Encorafenib in Adults With Recurrent BRAF V600-Mutated HGG. 06.03.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03973918. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>47. Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cetuximab in Combination With Encorafenib Plus Binimetinib as Induction Treatment in BRAF V600E Mutated MSS Initially Resectable or Potentially Resectable Advanced Colorectal Cancer. 08.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06207656. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>48. SWOG Cancer Research Network. A Study to Compare the Administration of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab Versus Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases. 14.08.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04511013. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>49. The Christie NHS Foundation Trust. Circulating Tumour DNA Guided Adaptive BRAF and MEK Inhibitor Therapy. 24.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06470880. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>50. UNICANCER. Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. 03.06.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04074096. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>51. UNICANCER. Personalized Medicine for Advanced Biliary Cancer Patients. 23.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05615818. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>52. Universitair Ziekenhuis Brussel. A Clinical Trial of Regorafenib in Patients With Pretreated Advanced Melanoma. 24.10.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05370807. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>53. University Health Network T. Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Advanced Solid Tumors With Non-V600E BRAF Mutations. 08.05.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03839342. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>54. University of California, San Francisco. Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Treating Microsatellite Stable BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer. 09.01.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04044430. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>55. University of Heidelberg Medical Center. BRAF/MEK Inhibition in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (BIRMA). 24.11.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02834364. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>56. University of Regensburg. Immune Monitoring in Metastatic Melanoma. 08.11.2019. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04158544. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>57. West China Hospital. Tolerability and Safety of Vemurafenib, Cetuximab Combined With Camrelizumab for BRAF V600E-mutated /MSS Metastatic Colorectal Cancer. 19.05.2022. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05019534. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>58. Pfizer. PF-07284892 in Participants With Advanced Solid Tumors. 30.04.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04800822. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>59. Pfizer. Study of Immunotherapy (Sasanlimab) in Combination With Targeted Therapies in People With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Landscape 1011 Study). 10.07.2024. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04585815. Zuletzt geprüft am 26.07.2024..</p>	A2
<p>60. Pfizer. Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. 08.06.2023. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03864042. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	A4
EU Clinical Trials Register	
<p>1. Acerta Pharma BV. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Non-Inferiority, Phase 3 Study of ACP-196 Versus Ibrutinib in Previously Treated Subjects with High Risk Chronic Lymphocytic Leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005530-64. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p> <p>2. Acucela Inc. A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked Study Comparing the Efficacy and Safety of Emixustat Hydrochloride with Placebo for the Treatment of Macular Atrophy Secondary to Stargardt Disease. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	A1

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>search/search?query=eudract_number:2018-003498-82. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p> <p>3. AIO-Studien-gGmbH. Neoadjuvant encorafenib, binimetinib and cetuximab for patients with BRAF V600E mutated/pMMR localized colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005771-12. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>4. AOP Orphan Pharmaceuticals AG. A prospective, randomized, double blinded, crossover, two-treatment, two-sequence, short term pharmacokinetic, pharmacodynamic and tolerability, single centre study to compare AOP200704 vs. Esmolol. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023311-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>5. Arcturus Therapeutics, Inc. Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Nested Single and Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ARCT-810 in Adolescent and Adult. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001081-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>6. Array Biopharma Inc. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005875-17. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>7. Array BioPharma Inc. A Multicenter, Open-label Phase Ib Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma P/071/2018. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001946-32. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>8. Array BioPharma Inc. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005805-35. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>9. Array BioPharma Inc. A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Trial of Encorafenib + Binimetinib Evaluating a Standard-dose and a High-dose Regimen in Patients With BRAFV600-Mutant Melanoma Brain Metastasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004555-21. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>10. Array BioPharma Inc. 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002138-35. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>11. Array BioPharma Inc. 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 Patient. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003498-82.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>search/search?query=eudract_number:2013-004552-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>12. Array BioPharma Inc. (a wholly owned subsidiary of Pfizer Inc.). 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>13. Assistance Publique-Hopiaux de Paris. CAMOVID: A multicenter randomized trial to evaluate the efficacy and safety of camostat mesylate for the treatment of SARS-CoV-2 infection in ambulatory adult patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003366-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>14. Cancer Research UK. SPIKE-1 TRIAL: A Randomised Phase II/III trial in a community setting, assessing use of camostat in reducing the clinical progression of COVID-19 by blocking SARS-CoV-2 Spike protein-initiated memb. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002110-41. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>15. Denali Therapeutics Inc. A Phase 2/3, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Determine the Efficacy and Safety of Tividenofusp (DNL310) vs Idursulfase in Pediatric and Young Adults Participants With Neuronopathic. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005200-35. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>16. Department of Infectious Diseases, Aarhus University Hospital. The Impact of Camostat Mesilate on COVID-19 Infection: An investigator-initiated randomized, placebo-controlled, phase IIa trial. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001200-42. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>17. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresect. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>18. Fondazione Melanoma Onlus. 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 wit. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>19. Ghent University Hospital. The potential of oral Camostat in early COVID-19 disease in an ambulatory setting to reduce viral load and disease burden. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003475-18. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>20. Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma. Multicentric phase II clinical trial to evaluate the activity of encorafenib and binimetinib before local treatment in patients with BRAF mutated melanoma with metastasis to the brain.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002530-20. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>21. ILTOO PHARMA. A Phase II, multi-centre, randomized, double blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and pharmacokinetics of ILT-101 in patients with active moderate to severe systemic lup. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000488-17. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>22. Laboratorios Dr. Esteve S.A. Multicentre, randomised, double-blind, parallel group confirmatory Phase III study to compare the efficacy and safety of cizolirtine citrate 300 mg bid (600 mg/d), cizolirtine citrate 400 mg bid (https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001116-31). Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>23. Merck KGaA. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002351-15. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>24. Merck KGaA. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of 2 Doses of Daily Oral ONO 4641 (0.05 mg and 0.1 mg) versus Interferon-β-1a 30 µg IM Weekl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003126-83. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>25. Merck Serono S.A. - Geneva. A SAFETY AND EFFICACY EXTENSION STUDY OF ONO-4641 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018705-11. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>26. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck Co., Inc. An Open-Label Phase III Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerability of GARDASIL®9 (A Multivalent Human Papillomavirus [HPV] L1 Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in Adult Women (27-). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005093-38. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>27. National Center for Cancer Immune Therapy. Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>28. Novartis Farmacéutica, S.A. 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 BRA. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004798-17. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>29. Novartis Pharma AG. A 52 week, multi-center, randomized, double-blind placebo-controlled study to assess the clinical efficacy and safety of ligelizumab (QGE031) in decreasing the sensitivity to peanuts in patients wi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>search/search?query=eudract_number:2020-005339-56. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>30. Novartis Pharma AG. A multi-center, randomized, double-blind, placebo controlled study to investigate the efficacy and safety of ligelizumab (QGE031) in the treatment of Chronic Inducible Urticaria (CINDU) in adolesce. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003018-11. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>31. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Phase III Randomized, Controlled, Superiority Study Evaluating the Fibrin Pad Versus Standard of Care Treatment in Controlling Parenchymal Bleeding During Elective Hepatic Surgery. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019427-58. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>32. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Phase III Randomized, Controlled, Superiority Study Evaluating the Fibrin Pad Versus Standard of Care Treatment in Controlling Severe Soft Tissue Bleeding During Abdominal, Retroperitoneal, Pelvi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004835-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>33. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Prospective, Randomized Controlled Study to Compare the Effects of a Fibrin Sealant(FS2) Versus Manual Compression on Haemostatic Efficacy During Vascular Surgical Procedures Utilising Polytetrafl. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000889-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>34. OMRIX biopharmaceuticals Ltd. A Randomized, Controlled Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Evicel as an Adjunct to Sutured Dural Repair. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016501-41. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>35. Omrix Biopharmaceuticals Ltd. A Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Efficacy of Adhexil™. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001326-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>36. ONO PHARMA UK LTD. Open-Label Extension Study to Investigate the Continued Safety and Effect of ONO 2506PO (1200 mg OD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002912-27. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>37. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A randomised, double-blind, placebo controlled, double dummy, four period crossover study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of oral repeat doses of ONO-4053 and Cetirizine in subjec. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002273-54. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>38. Ono Pharmaceutical Co. Ltd. A RANDOMISED, MULTI-CENTRE, DOUBLE-BLIND, PLACEBO- AND ACTIVE-CONTROLLED, 5-WAY, PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY AND TOLERABILITY OF ONO-8539 IN PATIENTS WITH OVERACTIVE BL. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006538-33. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>39. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ONO-4641 IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014339-19. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>40. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A Multicenter, Randomized, Open-label Study in Patients with esophageal Cancer refractory or intolerant to Combination Therapy with Fluoropyrimidine and Platinum-based Drugs. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003339-36. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>41. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A MULTI-CENTRE RANDOMISED DOUBLE BLIND, PLACEBO AND ACTIVE CONTROLLED PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE EFFICACY AND SAFETY OF ONO-5334 IN POST MENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPENIA OR OSTEOPOROSIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002417-39. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>42. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A Phase II multi-centre, extension study to investigate the long term safety of ONO-2506PO in patients diagnosed with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004723-37. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>43. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. A randomised, double-blind, placebo controlled, parallel group, multi-centre, study to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of ONO-4474 in patients with pain due to oste. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002675-97. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>44. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. ONO-7436 Phase III Study – A multicenter, open-label, uncontrolled study for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000662-11. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>45. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. ONO-7847 Japanese Clinical Study in Pediatric Patients Multicenter, open-label, uncontrolled study for the prevention of CINV. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000663-80. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>46. ONO Pharmaceutical Co.,Ltd. A MULTI-CENTRE,RANDOMISED,DOUBLE BLIND,PLACEBO CONTROLLED,PARALLEL GROUP STUDY TO INVESTIGATE EFFICACY AND SAFETY OF ONO-2506PO COMPARED TO PLACEBO,IN THE PRESENCE OF RILUZOLE,TO PATIENTS DIAGNOSED. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002660-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>47. Oslo University Hospital. Study of Anti-thrombotic Treatment after Intracerebral Haemorrhage (STATICH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002636-13. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>48. Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium (PNOC). PNOC022: A Combination Therapy Trial using an Adaptive Platform Design for Children and Young Adults with Diffuse Midline Gliomas (DMGs) including Diffuse Intrinsic</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>Pontine Gliomas (DIPGs) at Initi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000636-40. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>49. PAION UK Limited. A Randomized, Single-blind, Propofol-controlled Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Remimazolam in General Anesthesia in Adult Patients Undergoing Cardiac Surgery, Including Follo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004565-24. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>50. PAION UK Ltd. A Phase 2/3, prospective, open-label trial evaluating the efficacy, safety, and pharmacokinetics of remimazolam for intravenous sedation in paediatric patients undergoing diagnostic and/or therapeu. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004118-37. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>51. Pfizer Inc. A Phase 1b/2 Study to Evaluate Safety and Clinical Activity of Avelumab in Combination with Bempegaldesleukin (NKTR-214) with or without Talazoparib or Enzalutamide in Participants with Locally Adv. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001358-24. Zuletzt geprüft am 27.07.2024.</p> <p>52. Pfizer Inc. A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE MELANOMA WHO PROGRESSED. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>53. Pfizer Inc. A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ENCORAFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO PLUS PEMBROLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE METASTATIC OR UNRES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>54. Pfizer Inc. AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED PHASE 3 STUDY OF FIRST LINE ENCORAFENIB PLUS CETUXIMAB WITH OR WITHOUT CHEMOTHERAPY VERSUS STANDARD OF CARE THERAPY WITH A SAFETY LEAD-IN OF ENCORAFENIB AND C. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001288-99. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>55. Pfizer Inc. ENCORAFENIB/BINIMETINIB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM ENCORAFENIB/BINIMETINIB CLINICAL STUDIES. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004395-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p> <p>56. Pierre Fabre Médicament. Adjuvant encorafenib & binimetinib vs. placebo in fully resected stage IIB/C BRAF V600E/K mutated melanoma: a randomized triple-blind phase III study in collaboration with the EORTC Melanoma Group. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004310-19. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
<p>57. Pierre Fabre Médicament. Adjuvant encorafenib & binimetinib vs. placebo in resected stage II BRAF V600E/K mutated melanoma: a randomized triple-blind Phase III Study in collaboration with the EORTC Melanoma Group. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000743-41. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>58. Pierre Fabre Médicament. Phase II, open-label, single arm, multicenter study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in subjects with previously untreated BRAF V600E -mutant Metastatic Colorectal Cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000271-32. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>59. Princess Maxima Center for Pediatric Oncology in The Netherlands. A Phase I/II study of Brigatinib in pediatric and young adult patients with ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma, Inflammatory Myofibroblastic Tumors or other solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002713-34. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>60. Roche Farma, S.A. Estudio de extensión a largo plazo de los estudios WA22762 y NA25220, multicéntrico, abierto para evaluar la seguridad y eficacia de tocilizumab subcutáneo en pacientes con artritis reumatoide mode. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002632-87. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>61. Sanofi Pasteur MSD. A phase III open-label randomised study to evaluate the immunogenicity and safety of the concomitant administration of a new Hexavalent DTaP-IPV-HepB-PRP-T combined vaccine (Hexavalent vaccine) giv. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005547-24. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>62. Sanofi Pasteur MSD S.N.C. A Randomized, Double-Blinded, Controlled with GARDASIL® (Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (Recombinant, adsorbed)), Phase 3 Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerabi. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003399-10. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>63. UNICANCER. Phase 2, randomised trial testing the addition of upfront stereotactic radiosurgery to binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab in comparison with binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab alo. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006331-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>64. Universität Heidelberg vertreten durch die kaufmännische Direktorin. LGX818 in combination with MEK162 in refractory or relapsed multiple myeloma patients with BRAFV600E or BRAFV600K mutation. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004597-42. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	
<p>65. Vejle Hospital. Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000456-26. Zuletzt geprüft am 26.07.2024.</p>	

Titel	Ausschlussgrund ^a
66. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Randomized, Parallel, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of SBI-087 in Seropositive Subjects With Active Rheumatoid Arthritis on a Stable Background of Metho. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010516-15 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024.	
67. Ono Pharmaceutical Co., Ltd. An open-label, multi-center, dose-escalation and expansion study to evaluate the safety and efficacy of ONO-7579 in patients with advanced solid tumors/ NTRK gene fusion positive advanced solid tumors. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004987-21 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024. 68. Pfizer Inc. A Phase 1b/2 Open Label Umbrella Study of Sasanlimab Combined with Anti-Cancer Therapies Targeting Multiple Molecular Mechanisms in Participants with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002829-28 . Zuletzt geprüft am 27.07.2024.	A2
International Clinical Trials Registry Platform	
1. Pfizer. Study of Immunotherapy (Sasanlimab) in Combination With Targeted Therapies in People With Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Landscape 1011 Study). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04585815 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024.	A2
2. Pfizer. Pharmacokinetic Drug-drug Interaction Study of Encorafenib and Binimetinib on Probe Drugs in Patients With BRAF V600-mutant Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03864042 . Zuletzt geprüft am 26.07.2024.	A4
a: Tabelle 4-9	

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-134 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 4-134 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-134 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PHAROS

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
Studienziel										
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel</p> <p><i>Wirksamkeit</i></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Encorafenib/Binimetinib bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC gemessen mittels ORR.</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <p><i>Wirksamkeit</i></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Encorafenib/Binimetinib bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC gemessen mittels Dauer des Ansprechens, Krankheitskontrollrate (<i>disease control rate</i>), progressionsfreiem Überleben und Zeit bis zum Ansprechen (<i>time to response</i>);</p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit von Encorafenib/Binimetinib bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC gemessen mittels OS.</p> <p><i>Sicherheit</i></p> <p>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Encorafenib/Binimetinib bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem NSCLC.</p> <p>Explorative Studienziele</p> <p>Untersuchung der Pharmakokinetik von Encorafenib und seinem Metaboliten LHY746 sowie von Binimetinib bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem NSCLC</p> <p>Untersuchung des ctDNA-Mutationsstatus im Blut</p>								
Methoden										
3	Studiendesign	PHAROS (andere Bezeichnungen: ARRAY-818-202 oder C4221008) ist eine laufende, offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie zur Ermittlung der Sicherheit, Verträglichkeit und Antitumoraktivität von Encorafenib (450 mg täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg zweimal täglich) bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten mit BRAF-V600-mutiertem metastasiertem NSCLC.								
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	offen, multizentrisch, einarmig								
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden fünf Anpassungen der Methodik durchgeführt:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>Version 5</td> <td>24. September 2021</td> </tr> <tr> <td>Version 4</td> <td>16. Februar 2021</td> </tr> <tr> <td>Version 3</td> <td>25. August 2020</td> </tr> <tr> <td>Version 2</td> <td>03. Oktober 2019</td> </tr> </tbody> </table>	Version 5	24. September 2021	Version 4	16. Februar 2021	Version 3	25. August 2020	Version 2	03. Oktober 2019
Version 5	24. September 2021									
Version 4	16. Februar 2021									
Version 3	25. August 2020									
Version 2	03. Oktober 2019									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation	
		Version 1	04. März 2019
		Originalfassung (Version 0)	27. November 2018
		<p>In Version 1 wurden Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Leberfunktionsstörung von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>In Version 2 wurden NSCLC-Patienten mit anderen BRAF-Mutationen der V600-Klasse 1 (z. B. K oder D) ebenfalls für die Studien zugelassen, da Encorafenib auch an V600K und -D bindet und erwartet wird, dass Patienten mit diesen sehr seltenen Mutationen ähnlich reagieren wie Patienten mit einer V600E-Mutation.</p> <p>Die Einschlusskriterien wurden auf Patienten erweitert, die zuvor eine PD-1/PD-L1-Therapie in Kombination mit Immuntherapien mit oder ohne platinbasierte Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Patienten mit vorangegangener interstitieller Lungenerkrankung wurden nicht weiter von einer Studienteilnahme ausgeschlossen, da diese oft einem NSCLC vorangeht.</p> <p>Es wurde die Möglichkeit einer erneuten Dosisescalation von Encorafenib und Binimetinib nach vorheriger Dosisreduktion eingeräumt.</p> <p>Zudem wurde es ermöglicht, den Mutationsnachweis sowohl mit Tumorgewebe als auch durch eine Flüssigbiopsie durchzuführen.</p> <p>Mit Version 3 wurde der geplante Stichprobenumfang aufgrund neuer Daten [1] von 40 auf mindestens 80 Patienten mit BRAF-V600E-Mutation und höchstens 90 Patienten mit jeglichen BRAF-V600 Mutationen erhöht.</p> <p>Mit Version 4 fand eine weitere Erhöhung der Patientenzahlen statt, um der nach FDA-Konsultation neu eingeführten differenzierten Betrachtung von therapienaiven und vorbehandelten Patienten Rechnung zu tragen. Damit sollte sichergestellt werden, dass mindestens 60 therapienaive Patienten und 37 vorbehandelte Patienten, deren Tumoren eine lokal bestätigte BRAF-V600E-Mutation aufweisen und die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben, in die Studie aufgenommen werden. Außerdem wurde festgelegt, dass bis zu 10 zusätzliche Patienten, die eine andere BRAF-V600-Mutation als BRAF-V600E haben, in die Studie aufgenommen und behandelt werden können. Es wurde davon ausgegangen, dass nicht mehr als 107 Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation rekrutiert und behandelt werden.</p> <p>In Version 5 wurden Interimsanalysen eingeführt, die ebenfalls auf Konsultationen mit der FDA zurückgehen. Der Sponsor konnte danach zwei Zwischenanalysen für therapienaive Patienten durchführen, nachdem etwa 90 % (N=54) der geplanten behandlungsnaiven Patienten (N=60) in die Studie aufgenommen wurden, sowie 6 Monate nach dem letzten in die Studie aufgenommenen behandlungsnaiven Patienten.</p> <p>Im Rahmen von Folgegesprächen mit der FDA wurde die zweite Interimsanalyse jedoch in Version 3.0 des SAP vom 26. Mai 2022</p>	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		wieder entfernt, sie ist daher im Methodenteil des Studienberichts nicht abgebildet.
4	Probanden / Patienten	Geplant war der Einschluss von 107 Patienten – darunter mindestens 60 therapienaive und 37 vorbehandelte Patienten - mit lokal bestätigten BRAF-V600E-Mutationen. Bis zu zehn zusätzliche Patienten mit anderen BRAF V600-Mutationen konnten ebenfalls eingeschlossen werden.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigtem Stadium IV (M1a, M1b, M1c gemäß AJCC 8th Edition) • Nachweis der BRAF-V600E-Mutation in Tumorgewebe oder Blut, bestimmt durch einen PCR- oder NGS-basierten lokalen Labortest • andere, weniger häufige BRAF-V600-Mutationen der Klasse 1 (z. B. K oder D) können nach Rücksprache mit dem Sponsor ebenfalls zulässig sein; <ul style="list-style-type: none"> Hinweis: Die Patienten müssen einen schriftlichen Nachweis über eine BRAF-V600-Mutation im Tumorgewebe oder im Blut haben, der aus einem lokalen pathologischen Bericht hervorgeht. • messbare Erkrankung gemäß RECIST-Version v1.1; <ul style="list-style-type: none"> Hinweis: Tumorerkrankungen in einem zuvor bestrahlten Gebiet oder einem Gebiet, das einer anderen loko-regionären Therapie unterzogen wurde, gelten als nicht messbar, es sei denn, es wurde eine Progression der Läsion dokumentiert. Hinweis: Werden Baseline-Scans von einer anderen Einrichtung als dem Prüfzentrum verwendet, muss die Prüfstelle vor Aufnahme des Patienten Kopien der Scans erhalten, oder die Scans müssen in der Prüfstelle wiederholt und zur unabhängigen Überprüfung vorgelegt werden. • ECOG-PS 0 oder 1 • Patienten, die entweder therapienaiv sind ODER die <ol style="list-style-type: none"> 1) eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie ODER 2) eine Erstlinienbehandlung erhalten haben mit einem Anti-PD-1/PD-L1-Inhibitor allein oder in Kombination mit einer platinhaltigen Chemotherapie oder in Kombination mit einer Immuntherapie (z. B. Ipilimumab) mit oder ohne platinhaltige Chemotherapie; <ul style="list-style-type: none"> Hinweis: Alternative Chemotherapie-Schemata sind zulässig, wenn der Patient platinintolerant war oder aus anderen Gründen die genannten Chemotherapien nicht in Frage kamen. <ul style="list-style-type: none"> Patienten mit einer Erkrankung im Frühstadium (z. B. Stadien I-III), die operiert wurden und anschließend eine Chemotherapie, Strahlentherapie und/oder Immuntherapie (z. B. Behandlung in der adjuvanten Phase) erhielten und Anzeichen eines Wiederauftretens der Erkrankung (z. B.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Metastasen) innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Behandlung zeigten, gelten als Patienten, die bereits eine Erstlinienbehandlung gegen eine metastasierte Erkrankung erhalten haben (und damit als vorbehandelte Patienten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ausreichende Knochenmarkfunktion, gekennzeichnet durch folgende Merkmale bei der Untersuchung: <ul style="list-style-type: none"> a. absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$; b. Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$; c. Hämoglobin $\geq 8,5$ g/dl (mit oder ohne Bluttransfusionen). • ausreichende Leber- und Nierenfunktion, gekennzeichnet durch die folgenden Merkmale beim Screening: <ul style="list-style-type: none"> a. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN (<i>upper limit of normal</i>, obere Normwertgrenze); <p>Hinweis: Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder Hyperbilirubinämie aufgrund einer nicht hepatischen Ursache (z. B. Hämolyse, Hämatom) können über Genehmigung des Sponsors aufgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> b. Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ ULN, oder $\leq 5 \times$ ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen; c. Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN; oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate > 50 ml/min/1,73m²; • Patient ist in der Lage, Medikamente aufzunehmen (zu schlucken und einzubehalten); • Bereitschaft und Fähigkeit zur Einhaltung der geplanten Visiten, des Behandlungsplans, der Laboruntersuchungen und anderen Studienverfahren; • weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen ein negatives Serum-Schwangerschaftstest (β-HCG)-Ergebnis haben; • weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen sich verpflichten, hochwirksame oder akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden und keine Eizellen vom Screening bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu spenden; • männliche Patienten müssen sich verpflichten, hochwirksame oder akzeptable Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden und keine Spermien vom Zeitpunkt des Screenings bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung zu spenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie mit 48 Studienzentren in 5 Ländern: Italien, Spanien, Niederlande, Südkorea, USA

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	450 mg Encorafenib (6 Kapseln à 75 mg) werden einmal täglich morgens zur ungefähr gleichen Zeit (± 2 Stunden) unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. 45 mg Binimetinib (3 Kapseln à 15 mg) werden zweimal täglich im Abstand von 12 ± 2 Stunden morgens und abends zur ungefähr gleichen Zeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen. Die Patienten werden angewiesen, Binimetinib und Encorafenib gegebenenfalls zusammen einzunehmen. Die Therapie erfolgt in 28-tägigen Zyklen bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten nicht-akzeptabler Toxizitäten, dem Zurückziehen der Studienteilnahme durch den Patienten, dem Beginn einer onkologischen Folgetherapie, Tod oder Studienende. Das Studienende ist 2 Jahre nach Beginn der Behandlung des letzten eingeschlossenen Patienten oder zu dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten gestorben sind, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder nicht mehr weiterverfolgt werden können - je nachdem, was zuerst eintritt.
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	Primärer Endpunkt Der primäre Endpunkt der Studie ist die ORR bei therapienaiven und vorbehandelten Patienten, bestimmt durch IRR gemäß RECIST-Kriterien Version v1.1. Sekundäre Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • durch den Prüfarzt bestätigte ORR gemäß RECIST v1.1 • Dauer des Ansprechens • Krankheitskontrollrate • progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur (Tumor-) Progression • Gesamtüberleben (OS) • Inzidenz und Schweregrad der Nebenwirkungen • Änderungen der Laborparameter, Vitalparameter, physikalischen Untersuchungen, des Elektrokardiogramms, Echokardiogramms und MUGA Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Plasmakonzentrations-Zeit-Profile und PK-Parameter-Schätzungen für Encorafenib und seinen Metaboliten LHY746 sowie Binimetinib; • genomische Analyse von ctDNA in Blutproben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	-
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei therapienaiven Patienten wurde die Nullhypothese $ORR \leq 39\%$ getestet. Ein solches Therapieergebnis wurde als klinisch nicht aussagekräftig genug erachtet, um eine weitere Studie in einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Indikation zu rechtfertigen, in der bereits andere Therapien verfügbar sind. Die Alternativhypothese war eine ORR von >39 % unter der Annahme, dass die wahre ORR mindestens 65 % beträgt. Die Hypothesen legen Therapieergebnisse unter Dabrafenib/Trametinib [1] und Pembrolizumab zugrunde [2].</p> <p>Für vorbehandelte Patienten wurde die Nullhypothese ORR ≤ 20 % getestet. Die Alternativhypothese war ORR >20 % unter der Annahme, dass die wahre ORR mindestens 45 % beträgt. Diese Hypothese basiert auf Ergebnissen unter Pembrolizumab [3].</p> <p>Für 60 auswertbare therapienaive Patienten ist die Power größer als 95 %, um die Nullhypothese, dass die ORR ≤ 39 % ist, gegenüber der Alternativhypothese, dass sie >39 % ist, unter der Annahme einer alternativen Zielrate von 65 % mit einem einseitigen $\alpha \leq 0,025$ auf Grundlage eines einstufigen Designs mit exaktem Test zu testen. Die Nullhypothese war zu verwerfen, wenn ≥ 32 bestätigte Fälle von ORR beobachtet wurden.</p> <p>Bei 37 auswertbaren, vorbehandelten Patienten besteht eine Power von mindestens 90 %, um die Nullhypothese, dass die ORR ≤ 20 % ist, gegenüber der Alternativhypothese, dass sie >20 % ist, zu testen, wobei eine alternative Zielrate von 45 % mit einem einseitigen $\alpha \leq 0,025$ auf Grundlage eines einstufigen Designs unter Verwendung eines exakten Tests angenommen wird. Die Nullhypothese war zu verwerfen, wenn ≥ 13 bestätigte Fälle von ORR beobachtet wurden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>In Protokoll-Version 5 wurden Interimsanalysen eingeführt, die auf Konsultationen mit der FDA zurückgehen. Der Sponsor konnte danach zwei Zwischenanalysen für therapienaive Patienten durchführen, nachdem etwa 90 % (N=54) der geplanten behandlungsnaiven Patienten (N=60) in die Studie aufgenommen wurden, sowie 6 Monate nach dem letzten in die Studie aufgenommenen behandlungsnaiven Patienten.</p> <p>Im Rahmen von Folgegesprächen mit der FDA wurde die zweite Interimsanalyse jedoch in Version 3.0 des SAP vom 26. Mai 2022 wieder entfernt, sie ist daher im Methodenteil des Studienberichts nicht abgebildet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	-
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	-
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?	-
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Alle Wirksamkeitsendpunkte werden für Patienten in der ersten Linie (1L) und vorbehandelte Patienten (2L+) mit BRAF-V600E-Mutation basierend auf der Sicherheits-Population ausgewertet. Wenn eine ausreichende Anzahl von Patienten (wie im SAP beschrieben) mit anderen Arten von BRAF-V600-Mutationen in die Studie aufgenommen wird, können die Endpunkte bei Patienten mit allen BRAF-V600-Mutationen evaluiert werden. Die primären Analysen aller tumorbezogenen Wirksamkeitsendpunkte basieren auf dem IRR-Review.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzliche Sensitivitätsanalysen werden auf Grundlage der Beurteilung des Prüfarztes durchgeführt.</p> <p>Die ORR wird mit exaktem zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>Das OS wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Die Sicherheitsdaten werden auf Grundlage der Sicherheits-Population in tabellarischer und/oder grafischer Form dargestellt und gegebenenfalls deskriptiv zusammengefasst.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für die ORR nach IRR-Review und Prüfarztbewertung können zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt werden, um den Einfluss verschiedener Ausgangsmerkmale (Altersgruppe [<65 Jahre und ≥ 65 Jahre], Geschlecht, Ethnie [asiatisch und nicht-asiatisch] und ECOG-Leistungsstatus [0 und 1]) zu untersuchen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Patienten gescreent: N=140</p> <p>Patienten eingeschlossen: N=98</p> <p>Patienten behandelt: N=98</p> <p>Patienten ausgewertet: N=98 (Sicherheits-Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Die Zahl der 1L-Patienten (N=59) ist geringer als im Protokoll vorgesehen (N=60), da nach Abschluss der Rekrutierung der therapienaiven Studienteilnehmer ein Patient, der ursprünglich als therapienaiv eingestuft worden war, in die Kategorie „vorbehandelt“ umgestuft wurde, nachdem festgestellt worden war, dass er bereits zuvor eine Behandlung für eine metastatische Erkrankung erhalten hatte.</p> <p>23 (23,5 %) Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 19.07.2023 noch unter Studienbehandlung.</p> <p>75 (76,5 %) Patienten hatten die Studienbehandlung dauerhaft abgebrochen. Die häufigsten Gründe waren eine radiologische oder klinische Krankheitsprogression (43,9 %) und Nebenwirkungen (20,4 %).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		49 (50,0 %) Patienten hatten die Studie abgebrochen. Der häufigste Grund war Tod (38,8 %).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient eingeschlossen: 04.06.2019 Letzter Patient eingeschlossen: 02.06.2022 Datum für erstmalige Analyse des primären Endpunkts: 22.09.2022 Datenschnitt der primären Analyse: 22.09.2022 Datenschnitt für Zulassungsanträge: 22.01.2023 Datenschnitt der präsentierten Analyse: 19.07.2023 (erstellt für Beantwortung der <i>list of questions</i> im europäischen Zulassungsprozess) Datenschnitt für Rückfragen im Zulassungsprozess der FDA (verfügbar seit 02.07.2024): 01.04.2024
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist aktuell noch laufend. Voraussichtliches geplantes Studienende: 31.12.2024 [4]
a: nach CONSORT 2010.		

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

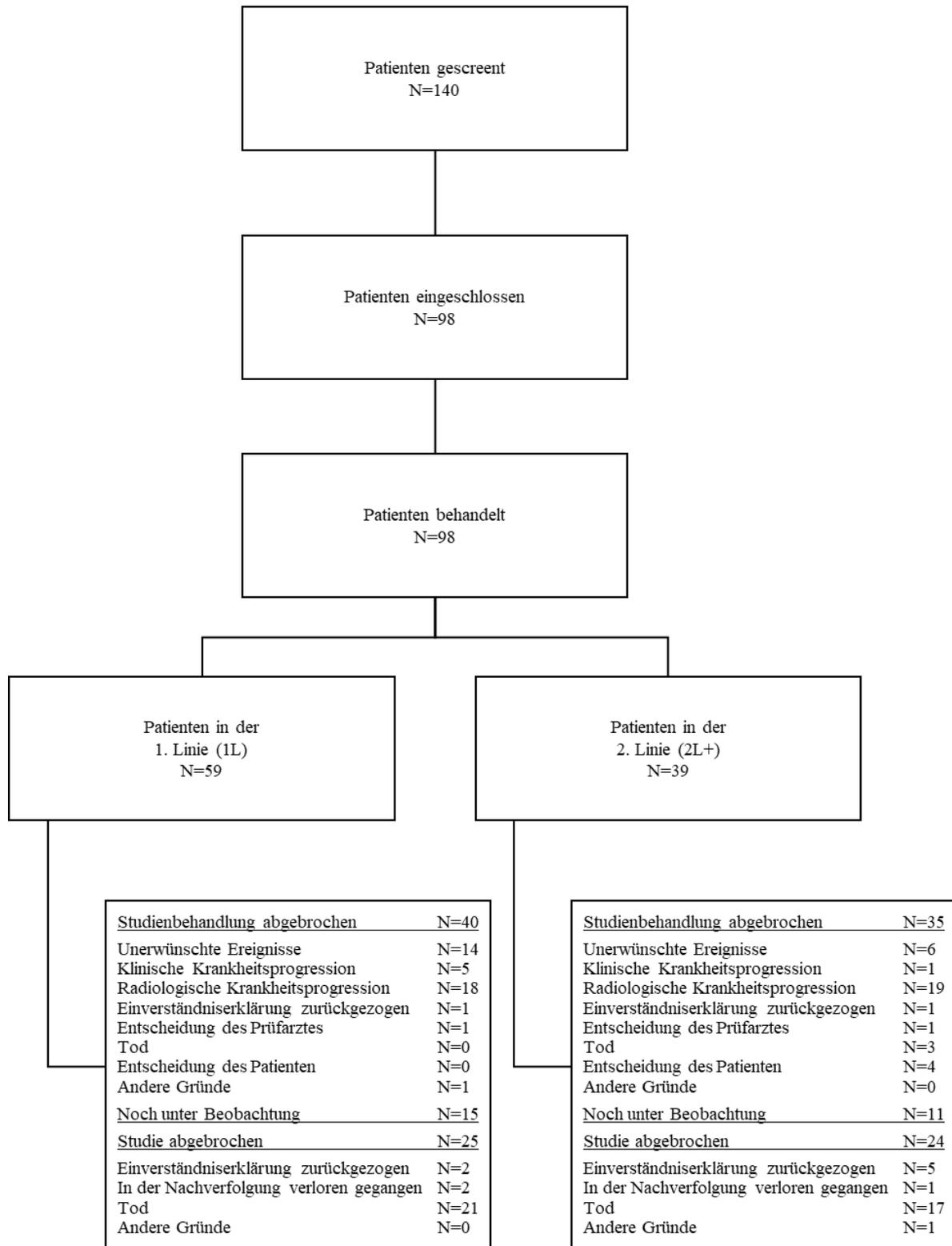


Abbildung 14: Flow-Chart zum Patientenfluss der Studie PHAROS – Datenschnitt vom 19.07.2023

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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-135 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**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:

