Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 4 A

Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.07.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... 1
Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 9
Abkürzungsverzeichnis ... 12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 36
4.2.1 Fragestellung ... 36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 38
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 40
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 40
4.2.3.2 Bibliografische Recherche ... 41
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 42
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss ... 43
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 44
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 44
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 46
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 46
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 47
4.2.5.3 Metaanalysen ... 54
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 56
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 64
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche ... 66
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses ... 68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 94
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 95
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 99

4.3.1.3.1.2 Tumoransprechen – RCT ... 104
4.3.1.3.1.2.1 Tumoransprechen – Progressionsfreies Überleben ... 108
4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen - Gesamtansprechrate ... 111
4.3.1.3.1.2.3 Tumoransprechen - Dauer des Ansprechens ... 112
4.3.1.3.1.3 Gesundheitszustand – EQ-5D VAS – RCT ... 113
4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand anhand des PGIC und PGIS – RCT ... 119
4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT ... 128
4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT ... 146
4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 159
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 188
4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben ... 211
4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS ... 211
4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGIC ... 212
4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGIS ... 213
4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 ... 215
4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ... 217
4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen ... 221
4.3.1.3.2.8 Fazit Subgruppenanalyse ... 224
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 225
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 225
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 225
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 225
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 226
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 226
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 229
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 229
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 229
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 230
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 231
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 232
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 233
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 233
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 233
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 234
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 235
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 235
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 236
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 237
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 237

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 239
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 258
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 258
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 258
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 258
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 259
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 259
4.6 Referenzliste ... 260
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche ... 266
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken ... 270
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche) ... 272
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken) ... 273
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 297
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 322
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen ... 356

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (Studie BREAKWATER) ... 22
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 39
Tabelle 4-3: Berücksichtigte Subgruppenmerkmale ... 58
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 68
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 69
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 70
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 74
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) ... 76
Tabelle 4-12: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) ... 79
Tabelle 4-13: Relevante Analysepopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER) ... 80
Tabelle 4-14: Begleitmedikation (ATC-Code-Ebene 2, mindestens 5% Prävalenz) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) ... 80
Tabelle 4-15: Behandlungsdauer nach Regimen (Safety Analysis Set) ... 83
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 95
Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben ... 99
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 100
Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) ... 101
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Tumoransprechens ... 104

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107
Tabelle 4-23: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben nach BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 108
Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 111
Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Ansprechen]) 112
Tabelle 4-26: Operationalisierung der EQ-5D VAS 113
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115
Tabelle 4-28: Ergebnisse für EQ-5D VAS: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 115
Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 117
Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 118
Tabelle 4-31: Operationalisierung des PGIC und PGIS 119
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC und PGIS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121
Tabelle 4-33: Ergebnisse für PGIC: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 122
Tabelle 4-34: Ergebnisse für PGIS: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 123
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 124
Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 125
Tabelle 4-37: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 128
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
Tabelle 4-39: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 130
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 132

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 138

Tabelle 4-42: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30 146

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 148

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 151

Tabelle 4-46: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse 159

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 161

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 162

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 165

Tabelle 4-50: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 168

Tabelle 4-51: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 181

Tabelle 4-52: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 183

Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 190

Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 191

Tabelle 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 192

Tabelle 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 201

Tabelle 4-57: Interagierende Subgruppen für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 211

Tabelle 4-58: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 211

Tabelle 4-59: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 212

Tabelle 4-60: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 213

Tabelle 4-61: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 214

Tabelle 4-62: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 215

Tabelle 4-63: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 217

Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 217

Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 220

Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 221

Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 224

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 226

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 227

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 227

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 228

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 228

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 231

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 232

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 232

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 232

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 235

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 235

Tabelle 4-79: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (Studie BREAKWATER) 243

Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 258

Tabelle 4-81: MEDLINE-Suchstrategie für RCT 268
Tabelle 4-82: Cochrane-Suchstrategie für RCT 268
Tabelle 4-83: Suchstrategien 270
Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BREAKWATER 298
Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 323
Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 336

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib 67

Abbildung 2: Studiendesign BREAKWATER 86

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 102

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS) 103

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (BICR) (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)..... 109

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (BICR) (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)..... 110

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung PGIS (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)..... 127

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Fatigue (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])..... 134

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Fatigue (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])..... 135

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 136

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Belastung (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 137

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Diarrhö (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])..... 138

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schmerz (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu

bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 141

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schmerz (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 142

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 143

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 144

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Diarrhö (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 145

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 150

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 151

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 154

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 155

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 156

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 157

Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem

zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]) 158

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 164

Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 165

Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 167

Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS) 168

Abbildung 29: Flow-Chart der Studie BREAKWATER 321

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BICR	Blinded Independent Central Review Committee (verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee)
BOR	Best Overall Response (bestes Gesamtansprechen)
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
CAPOX	Capecitabin/Oxaliplatin
CCTR	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CEA	Carcino-Embryonales Antigen
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CRP	C-reaktives Protein
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DMC	Data Monitoring Committee
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)

Abkürzung	Bedeutung
EC	Encorafenib+Cetuximab
EC+FOLFOX	Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors)
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D	EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FAS	Full-Analysis-Set
FDA	Food and Drug Administration
FOLFIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan
FOLFOX	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin
FOLFOXIRI	5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
HA	Gesundheitsbehörde (Health Authority)

Abkürzung	Bedeutung
HBV	Hepatitis B Virus
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antibody
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen
HCV	Hepatitis C Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktives Response-System
ITT	Intention To Treat
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
KRK	Kolorektalkarzinom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFOLFOX6	Modifiziertes Regime bestehend aus 5-Fluoro¬uracil/Folinsäure/Oxaliplatin
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MHRA	Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency)
MID	Minimaler relevanter Unterschied (Minimally Important Difference)
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	Hohe Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabil

Abkürzung	Bedeutung
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n, N	Anzahl der Patienten unter der jeweiligen Bedingung, im jeweiligen Behandlungsarm
N. E.	Nicht berechenbar
N. D.	Nicht durchgeführt
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	National Clinical Trial
NRAS	Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
OR	Odds Ratio
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PD	Progressive Disease (progrediente Erkrankung)
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
pMMR	Funktionierende Fehlpaarungsreparatur (proficient Mismatch Repair)
PR	Partial Response (partielles Ansprechen)
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Terms nach MedDRA
q2w	Alle zwei Wochen
qd	Einmal täglich
RAS	Rat Sarcoma Protoonkogen
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Abkürzung	Bedeutung
RKI	Robert Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety-Analysis-Set
Sd	Standardabweichung
SD	Stable Disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLI	Safety Lead-in
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SAS	Safety-Analysis-Set
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normbereichs)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	World Health Organization
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Um die Lesbarkeit zu verbessern, wird in diesem Text auf die gleichzeitige Verwendung von männlicher, weiblicher und diverser Form verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Wir setzen uns für eine inklusive Sprache ein und möchten alle Menschen unabhängig von Geschlecht oder Geschlechtsidentität ansprechen.

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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens der Zulassungserweiterung von Encorafenib (Braftovi®) in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX (Im Folgenden EC+FOLFOX) als Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) mit einer Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B (BRAF)-V600E-Mutation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) patientenindividuelle Therapie anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit.

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie.

Die zu bewertende Intervention ist 300 mg Encorafenib einmal täglich in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-239) vom 08.11.2023 als zVT eine patientenindividuelle Therapie fest, unter Auswahl der Kombinationstherapien 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX), Capecitabin/Oxaliplatin (CAPOX), 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan/Oxaliplatin (FOLFOXIRI), 5-Fluorouracil/Folinsäure/ Irinotecan (FOLFIRI), jeweils mit oder ohne Bevacizumab in Abhängigkeit des Allgemeinzustands sowie des Risikos für durch Bevacizumab induzierte Toxizität.

Datenquellen

Es erfolgte eine Suche nach Studien, die für einen direkten Vergleich mit der zVT grundsätzlich geeignet sind.

Dafür wurde jeweils eine bibliografische Literaturrecherche über die Plattform Ovid in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) und

Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) unter Anwendung von individuellen, sequenziellen Suchstrategien für jede der genannten Datenbanken durchgeführt.

Des Weiteren erfolgten entsprechende Studienregistersuchen in den Registern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), Clinical Trials Information System (CTIS; https://euclinicaltrials.eu/) und dem European Union Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialregister.eu). Für jedes Studienregister wurden individuelle Suchstrategien entwickelt und nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Zusätzlich wurde im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA; https://clinicaldata.ema.europa.eu) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, mit dem zu bewertenden Arzneimittel (zbAM) Encorafenib, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht. Auch auf der Internetseite des G-BA wurde nach relevanten Daten zu Studien mit dem zbAM Encorafenib gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Darüber hinaus wurden alle Studien des pharmazeutischen Unternehmers, welche im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt wurden, auf ihre Eignung zur Beantwortung der Fragestellung geprüft.

Datenquellen für die vorliegende Bewertung sind Ergebnisse aus Studienberichten und aus post hoc durchgeführten Analysen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation gemäß der Fragestellung nutzenbewertungsrelevanter Evidenz wurde die Selektion von Publikationen und Studien anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien durchgeführt. Für den direkten Vergleich wurden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die EC+FOLFOX im Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie (unter Auswahl der Kombinationstherapien FOLFOX, CAPOX, FOLFOXIRI, FOLFIRI) bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie untersuchen.

Die detaillierten Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Die für die Nutzenbewertung herangezogene Evidenz wurde mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement beschrieben und gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Anhand der Vorgaben in Anhang 4-F wurde das Verzerrungspotenzial der Studie sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene zur Bewertung der Aussagekraft untersucht.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Anhand der bibliografischen Literaturrecherche und Studienregistersuche wurde die zulassungsbegründende, randomisierte Phase-III-Studie BREAKWATER als für die Nutzenbewertung relevante Evidenz zum zbAM EC+FOLFOX identifiziert.

Die Studie BREAKWATER ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der zulassungsrelevanten Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und mFOLFOX6[1] (Arm B, EC+FOLFOX) gegenüber den Chemotherapie-Regimen mFOLFOX6[1] (FOLFOX), FOLFOXIRI, CAPOX (Arm C, Kontrolle 1) und FOLFIRI (Arm E, Kontrolle 2) optional jeweils in Kombination mit Bevacizumab.

Der Phase-III-Studie war ein Safety-Lead-in-Teil vorgeschaltet zur Untersuchung der Verträglichkeit des Chemotherapie-Backbones Oxaliplatin – als Teil der Kombinationstherapie FOLFOX – und Irinotecan – als Teil der Kombinationstherapie FOLFIRI – jeweils in Kombination mit Encorafenib und Cetuximab. Die Phase-III-Studie selbst besteht aus einem dreiarmigen Phase 3-Teil (Arm A, Arm B, Arm C), in dem das Oxaliplatin-basierte Backbone (FOLFOX) – untersucht wurde und einem zweiarmigen Kohorte 3-Teil (Arm D und Arm E), in dem das Irinotecan-basierte Backbone (FOLFIRI) – untersucht wurde. Da sich die Zulassung von Encorafenib auf die Kombinationstherapie mit Cetuximab und FOLFOX beschränkt, wurden zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung die Studienarme A (EC) sowie D (EC+FOLFIRI) nicht betrachtet.

Im folgenden Abschnitt sowie in Tabelle 4-1 werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von EC+FOLFOX gegenüber der zVT zusammenfassend beschrieben. Die primär für die Nutzenbewertung herangezogenen Ergebnisse der Studie BREAKWATER beruhen auf den aktuellsten Datenschnitten – 06.01.2025 für die Arme EC+FOLFOX sowie Kontrolle 1 und 06.01.2026 für Kontrolle 2.

[1] Das in der BREAKWATER-Studie verwendete FOLFOX-Protokoll (mFOLFOX6) wird als aktuelles Standardprotokoll in der Versorgungspraxis angesehen (siehe auch Abschnitt Umsetzung der zVT).

Tabelle 4-1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (Studie BREAKWATER)

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,49 [0,38; 0,63]; <0,0001** Medianes OS: EC+FOLFOX: 30,29 Monate Kontrolle 1: 15,15 Monate	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,59 [0,39; 0,87]**; **0,0072** Medianes OS: EC+FOLFOX: 30,29 Monate Kontrolle 2: 20,30 Monate	
Morbidität		
Tumoransprechen		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,53 [0,41; 0,68]; <0,0001**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,52 [0,36; 0,75]; 0,0003**	
ORR		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**RR: 1,70 [1,41; 2,05]; <0,0001**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**RR: 1,51 [1,14; 2,01]; 0,0040**	
DOR		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,73 [0,49; 1,10]; 0,1344	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,70 [0,39; 1,27]; 0,2440	
Gesundheitszustand		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EQ-5D VAS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,92 [0,68; 1,27]; 0,6232	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,18 [0,72; 1,92]; 0,5135	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EQ-5D VAS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,37 [0,91; 2,07]; 0,1339	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,78 [0,91; 3,47]; 0,0875	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIC		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,91 [0,71; 1,17]; 0,4823	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,77 [0,55; 1,09]; 0,1450	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIC		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,17 [0,90; 1,50]; 0,2475	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,39 [0,95; 2,03]; 0,0896	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,91 [0,66; 1,25]; 0,5547	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,26 [0,76; 2,11]; 0,3657	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,15 [0,87; 1,52]; 0,3274	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,74 [1,09; 2,78]; 0,0191**	
Krankheitssymptomatik		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30		
Fatigue		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,33 [1,04; 1,71]; 0,0221**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,74 [1,17; 2,59]; 0,0052**	
Übelkeit und Erbrechen		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,97 [0,73; 1,27]; 0,7969	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,25 [0,82; 1,90]; 0,3128	
Schmerz		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,99 [0,75; 1,30]; 0,9366	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,48 [0,95; 2,31]; 0,0763	
Atemnot		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,27 [0,93; 1,73]; 0,1394	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,53 [0,94; 2,48]; 0,0829	
Schlaflosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,93 [0,69; 1,27]; 0,6535	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,03 [0,65; 1,63]; 0,8932	
Appetitlosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,13 [0,87; 1,48]; 0,3457	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,03 [1,29; 3,20]; 0,0019**	
Obstipation		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,05 [0,77; 1,44]; 0,7492	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,33 [0,82; 2,16]; 0,2522	
Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,60 [0,44; 0,80]; 0,0006**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,85 [0,54; 1,34]; 0,4904	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Finanzielle Belastung		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,16 [0,85; 1,59]; 0,3581	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,84 [1,06; 3,18]; 0,0266**	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30		
Fatigue		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,99 [0,73; 1,33]; 0,9341	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,16 [0,73; 1,83]; 0,5250	
Übelkeit und Erbrechen		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,86 [0,52; 1,42]; 0,5482	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,04 [0,48; 2,27]; 0,9231	
Schmerz		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,36 [1,01; 1,83]; 0,0427**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,75 [1,07; 2,86]; 0,0232**	
Atemnot		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,02 [0,66; 1,57]; 0,9298	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,32 [0,64; 2,70]; 0,4497	
Schlaflosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,45 [1,04; 2,01]; 0,0255**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,65 [0,99; 2,73]; 0,0496**	
Appetitlosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,16 [0,80; 1,68]; 0,4222	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,66 [0,90; 3,07]; 0,1030	
Obstipation		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,14 [0,75; 1,73]; 0,5323	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,97 [0,53; 1,75]; 0,9127	
Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,72 [1,10; 2,72]; 0,0170**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,27 [0,68; 2,37]; 0,4636	
Finanzielle Belastung		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,00 [0,66; 1,50]; 0,9942	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 2,12 [0,96; 4,67]; 0,0575	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,07 [0,81; 1,40]; 0,6430	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,30 [0,86; 1,98]; 0,2136	
Körperliche Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,34 [1,01; 1,76]; 0,0398**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR:1,35 [0,89; 2,04]; 0,1550	
Rollenfunktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,03 [0,81; 1,32]; 0,7945	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,18 [0,81; 1,72]; 0,3783	
Emotionale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,93 [0,67; 1,30]; 0,6901	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,14 [0,68; 1,91]; 0,6150	
Kognitive Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,06 [0,81; 1,38]; 0,6579	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,62 [1,05; 2,48]; 0,0271**	
Soziale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,09 [0,83; 1,42]; 0,5349	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,12 [0,75; 1,66]; 0,5728	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,05 [0,77; 1,44]; 0,7369	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,74 [1,02; 2,96]; 0,0389**	
Körperliche Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,77 [0,54; 1,11]; 0,1592	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,80 [1,21; 6,49]; 0,0122**	
Rollenfunktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,04 [0,75; 1,44]; 0,8417	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,55 [1,32; 4,91]; 0,0039**	
Emotionale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,31 [0,97; 1,75]; 0,0744	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,00 [1,22; 3,30]; 0,0055**	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kognitive Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,07 [0,74; 1,55]; 0,7254	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,25 [0,70; 2,23]; 0,4473	
Soziale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,00 [0,73; 1,38]; 0,9942	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,93 [1,10; 3,40]; 0,0204**	
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Zusatznutzen nicht belegt
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,27 [1,05; 1,53]; 0,0129**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,57 [1,19; 2,08]; 0,0015**	
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,94 [0,66; 1,34]; 0,7386	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,17 [0,68; 2,01]; 0,5713	
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,28 [0,98; 1,67]; 0,0679	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,20 [0,82; 1,78]; 0,3495	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,24 [0,72; 2,11]; 0,4378	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR:3,00 [0,92; 9,74]; 0,0546	
SUE nach SOC und PT[a]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,06 [0,01; 0,57]; 0,0009**	
Schwere UE nach SOC und PT[a]		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 4,40 [0,99; 19,60]; 0,0349**	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,33 [0,13; 0,82]; 0,0116**	
PT Lungenembolie		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,19 [0,06; 0,58]; 0,0011**	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,05 [1,02; 4,12]; 0,0380**	
PT Anämie		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 2,70 [1,29; 5,67]; 0,0063**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 8,50 [1,16; 62,07]; 0,0113**	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,22 [0,06; 0,78]; 0,0108**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,12 [0,03; 0,48]; 0,0003**	
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,81 [1,15; 2,85]; 0,0092**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 3,33 [1,34; 8,29]; 0,0060**	
SOC Gefäßerkrankungen		
PT Hypertonie		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,14 [0,03; 0,64]; 0,0037**	
SOC Untersuchungen		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,40 [1,02; 1,93]; 0,0419**	
PT Lipase erhöht		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 2,73 [1,48; 5,01]; 0,0008**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,87 [1,03; 8,01]; 0,0355**	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,24 [0,06; 0,95]; 0,0273**	

Datenschnitte: Phase 3-Teil: 06.01.2025; Kohorte 3-Teil: 06.01.2026

a: Für die Analysen nach SOC und PT wurden nur SUE und schwere UE mit statistisch signifikanten Ergebnissen dargestellt.

DOR: Dauer des Ansprechens; EC+FOLFOX: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Unter der Behandlung mit EC+FOLFOX konnte das Sterberisiko der Patienten um 51% gegenüber Kontrolle 1 und um 41% gegenüber Kontrolle 2 verringert werden. Im EC+FOLFOX-Arm überlebten die Patienten im Median 30,29 Monate während Patienten im Kontroll-Arm 1 im Median 15,15 Monate und Patienten im Kontroll-Arm 2 20,30 Monate überlebten. Damit überlebten Patienten unter der Behandlung mit EC+FOLFOX im Median rund 15 Monate bzw. rund 10 Monate länger und damit fast doppelt so lange. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX sowohl im Vergleich zu Kontrolle 1 (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,49 [0,38; 0,63]; p<0,0001) als auch im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]; p=0,0072).

Dieser deutliche Vorteil im Gesamtüberleben unter EC+FOLFOX stellt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation dar. EC+FOLFOX ermöglicht diesem Patientenkollektiv gegenüber den bisherigen Therapieoptionen eine fast doppelt so lange Überlebenszeit. Die Kombination stellt somit einen neuen, erstmals zielgerichteten Therapiestandard bei der Erstlinienbehandlung dar.

Fazit zur Mortalität

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von EC+FOLFOX gegenüber der zVT.

Morbidität

Morbidität: Tumoransprechen

Unter Tumoransprechen werden im vorliegenden Dossier die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtansprechrate (ORR) und Dauer des Ansprechens (DOR) betrachtet:

PFS

Das Risiko für einen Krankheitsprogress war unter der Behandlung mit EC+FOLFOX um 47% gegenüber Kontrolle 1 bzw. 48% gegenüber Kontrolle 2 verringert. Das mediane PFS nach verblindetem unabhängigem Bewertungskomitee (BICR) betrug im EC+FOLFOX-Arm 12,85 Monate, im Kontroll-Arm 1 7,13 Monate und im Kontroll-Arm 2 8,31 Monate. Damit wurde das mediane PFS unter EC+FOLFOX im Vergleich zur Kontrolle 1 um rund 6 Monate und im Vergleich zur Kontrolle 2 um rund 5 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX sowohl im Vergleich zu Kontrolle 1 (HR [95%-KI]: 0,53 [0,41; 0,68]; p<0,0001) als auch zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,75]; p=0,0003).

ORR

Im EC+FOLFOX-Arm wiesen 155 Patienten (66%) ein Ansprechen gemäß BICR auf. Im Kontroll-Arm 1 wiesen 91 Patienten (37%) und im Kontroll-Arm 2 30 Patienten (40,5%) ein Ansprechen gemäß BICR auf. Hinsichtlich der ORR zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX sowohl im Vergleich zur Kontrolle 1 (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,70 [1,41; 2,05]; p<0,0001) als auch im Vergleich zur Kontrolle 2 (RR [95%-KI]: 1,51 [1,14; 2,01]; p=0,0040).

DOR

Die Analyse der DOR basiert auf allen Patienten des Full-Analysis-Sets (FAS), die ein Ansprechen aufweisen. Bei Betrachtung der Analyse nach BICR wiesen im EC+FOLFOX-Arm 155 Patienten ein Ansprechen auf, im Kontroll-Arm 1 91 Patienten und im Kontroll-Arm 2 30 Patienten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane DOR unter EC+FOLFOX 13,90 Monate, unter Kontrolle 1 10,84 Monate und unter Kontrolle 2 12,42 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität: Gesundheitszustand

Unter Gesundheitszustand werden im vorliegenden Dossier die Endpunkte EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen (EQ-5D) visuelle Analogskala (VAS), Patient Global Impression of Change (PGIC) und Patient Global Impression of Severity (PGIS) betrachtet:

EQ-5D VAS

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS betrug im EC+FOLFOX-Arm 16,66 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 12,42 Monate und im Kontroll-Arm 2 wurde sie nicht erreicht. Unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes damit um rund 4 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS wurde in keinem Studienarm erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGIC

Im EC+FOLFOX-Arm betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand des PGIC 6,37 Monate, im Kontroll-Arm 1 4,34 Monate und im Kontroll-Arm 2 2,83 Monate. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 um rund 2 Monate und im Vergleich zu Kontrolle 2 um rund 4 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGIC betrug im EC+FOLFOX-Arm 4,30 Monate, im Kontroll-Arm 1 5,65 Monate und im

Kontroll-Arm 2 7,20 Monate. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes unter EC+FOLFOX im Vergleich zur Kontrolle 1 um rund 1 Monat und im Vergleich zur Kontrolle 2 um rund 3 Monate früher erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGIS

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes erhoben anhand des PGIS betrug im EC+FOLFOX-Arm 23,36 Monate, im Kontroll-Arm 1 16,59 Monate, im Kontroll-Arm 2 wurde sie nicht erreicht. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 um rund 7 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes erhoben anhand des PGIS betrug im EC+FOLFOX-Arm 6,05 Monate, im Kontroll-Arm 1 9,79 Monate, im Kontroll-Arm 2 wurde sie nicht erreicht. Unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 wurde damit die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes um rund 4 Monate früher erreicht; in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Kontroll-Arm 1. Im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 1,74 [1,09; 2,78]; p=0,0191).

Morbidität: Krankheitssymptomatik

Unter der Krankheitssymptomatik werden im vorliegenden Dossier die folgenden Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) betrachtet: Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö sowie die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung.

EORTC QLQ-C30 - Krankheitssymptomatik

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomskalen und Einzelsymptome liegen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung und der Zeit bis zur ersten Verbesserung sowohl Effekte zugunsten als auch zuungunsten der Behandlung mit EC+FOLFOX vor, wobei die Vorteile in der Gesamtschau deutlich überwiegen:

Vorteile:

- Symptomskala Schmerz (Zeit bis zur ersten Verbesserung)
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1:
    HR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,83]; p=0,0427
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2:
    HR [95%-KI]: 1,75 [1,07; 2,86]; p=0,0232

- Symptomskala Schlaflosigkeit (Zeit bis zur ersten Verbesserung)
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1:
    HR [95%-KI]: 1,45 [1,04; 2,01]; p=0,0255
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2:
    HR [95%-KI]: 1,65 [0,99; 2,73]; p=0,0496
- Symptom Diarrhö (Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1):
  - Zeit bis zur ersten Verschlechterung:
    HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,80]; p=0,0006
  - Zeit bis zur ersten Verbesserung:
    HR [95%-KI]: 1,72 [1,10; 2,72]; p=0,0170

Nachteile:

- Symptomskala Fatigue (Zeit bis zur ersten Verschlechterung):
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1:
    HR [95%-KI]: 1,33 [1,04; 1,71]; p=0,0221
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2:
    HR [95%-KI]: 1,74 [1,17; 2,59]; p=0,0052
- Symptomskala Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2):
  HR [95%-KI]: 2,03 [1,29; 3,20]; p=0,0019

Insgesamt betrachtet zeigen die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 eine wesentliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik – insbesondere in Bezug auf Diarrhö, Schmerz und Schlaflosigkeit – unter der Behandlung mit EC+FOLFOX und somit eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT. Die positiven Effekte in Bezug auf Diarrhö und Schmerz spiegeln sich zudem in den Auswertungen der unerwünschten Ereignisse (UE) wider. So zeigen sich die Vorteile in der Diarrhö ebenfalls in dem Preferred Term nach MedDRA (PT) Diarrhö jeglichen Grades, schwerwiegenden Grades und schweren Grades; die Vorteile für Schmerzen in den PT Rückenschmerzen und Abdominalschmerz.

Fazit zur Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von EC+FOLFOX gegenüber der zVT, der vor allem auf einer Verzögerung der Krankheitsprogression und einem verbesserten Tumoransprechen, sowie einer klinisch relevanten Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik beruht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen [körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion]) erhoben.

Es liegen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung und der Zeit bis zur ersten Verbesserung sowohl Effekte zugunsten als auch zuungunsten der Behandlung mit EC+FOLFOX vor, wobei die Vorteile in der Gesamtschau deutlich überwiegen: Den beiden Nachteilen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Vergleich EC+FOLFOX und zu Kontrolle 1: HR [95%-KI]: 1,34 [1,01; 1,76]; p=0,0398) und kognitive Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 1,62 [1,05; 2,48]; p=0,0271) stehen Vorteile für das Item globaler Gesundheitszustand (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 1,74 [1,02; 2,96]; p=0,0389) sowie Vorteile für die Funktionsskalen körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 2,80 [1,21; 6,49]; p=0,0122), Rollenfunktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 2,55 [1,32; 4,91]; p=0,0039), emotionale Funktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 2,00 [1,22; 3,30]; p=0,0055) sowie der Funktionsskala soziale Funktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 1,93 [1,10; 3,40]; p=0,0204) gegenüber.

Insgesamt betrachtet zeigen die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 somit eine im Verlauf deutlich verbesserte Lebensqualität. Bereits der Erhalt bzw. die weitgehende Stabilisierung der Lebensqualität gilt im vorliegenden Anwendungsgebiet, unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, als klinisch relevant, da die funktionellen und psychischen Fähigkeiten des Patienten erhalten bleiben. Umso bemerkenswerter sind die gezeigten Verbesserungen im globalen Gesundheitszustand sowie den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion zu bewerten.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von EC+FOLFOX gegenüber der zVT, der auf einer Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes sowie den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie der indikationsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert.

Unerwünschte Ereignisse - Verträglichkeit

Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ergebnisse), häufige SUE nach SOC und PT, häufige schwere UE nach SOC und PT

Für die UE zeigten sich statistisch signifikante Effekte sowohl zugunsten als auch zuungunsten der Behandlung mit EC+FOLFOX im Vergleich zur zVT:

Es zeigte sich sowohl im Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 also auch im Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 bei den UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,53]; p=0,0129 bzw. HR [95%-KI]: 1,57 [1,19; 2,08]; p=0,0015). Für SUE, schwere UE und UE, die

zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) nach System Organ Class (SOC) und PT zeigte sich für EC+FOLFOX kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Kontrolle 1. Im Vergleich zu Kontrolle 2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in dem schwerwiegendem PT Diarrhö für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Bei den schweren UE nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber Kontrolle 1 in dem PT Diarrhö sowie in dem PT Hypertonie. Gegenüber Kontrolle 2 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie dem zugehörigen PT Lungenembolie, dem PT Diarrhö und der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von EC+FOLFOX zeigten sich gegenüber Kontrolle 1 sowie Kontrolle 2 hinsichtlich dem PT Anämie und PT Lipase erhöht sowie der SOC Erkrankungen des Nervensystems; gegenüber Kontrolle 1 zudem bei der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie der SOC Untersuchungen und gegenüber Kontrolle 2 zudem bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Bei den zuvor beschriebenen UE zuungunsten von EC+FOLFOX handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Encorafenib und/oder Cetuximab oder der Kombinationschemotherapie FOLFOX: Sowohl Erkrankungen des Nervensystems als auch der Haut und des Unterhautgewebes sind bekannte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Encorafenib als Monotherapie sowie auch in Kombination mit Cetuximab. Aufgrund von durch Oxaliplatin-verursachter Neurotoxizität ist auch FOLFOX bekanntermaßen mit Erkrankungen des Nervensystems assoziiert. Zudem werden vermehrt Anämien unter der Behandlung mit FOLFOX berichtet. Die beobachteten Nebenwirkungen waren meist transient und gut behandelbar. So war die mediane Dauer der Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX überwiegend gering (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 0,26 Monate; PT Anämie 0,30 Monate; PT Lipase erhöht 0,95 Monate; SOC Untersuchungen 0,44 Monate; SOC Erkrankungen des Nervensystems 2,07 Monate; sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes 0,76 Monate) und der Anteil mit vollständiger Erholung (Resolved-Rate) hoch (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 98,3%, PT Anämie 97,0%; PT Lipase erhöht 93,9%; SOC Untersuchungen 93,6%; SOC Erkrankungen des Nervensystems 64,4% sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes 82,4%).

Im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von EC alleine zeigt sich unter der Kombinationstherapie EC+FOLFOX eine erhöhte Häufigkeit einzelner UE sowie das Auftreten zusätzlicher Ereignisse, die dem Kombinationspartner FOLFOX zugeordnet werden können. Hinweise auf neue oder bislang nicht bekannte sicherheitsrelevante Risiken ergeben sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht. Die beobachteten Veränderungen im Nebenwirkungsprofil sind im Wesentlichen durch das erwartete Toxizitätsprofil der zusätzlichen Therapiekomponente FOLFOX erklärbar.

Insgesamt wurde EC+FOLFOX von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation gut vertragen. Bei den unter der Behandlung mit EC+FOLFOX auftretenden UE handelt es sich um vorhersehbare und überwiegend niedriggradige UE, die zudem klinisch gut kontrollierbar sowie zeitlich von vorübergehender Natur bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbar sind.

Fazit zur Verträglichkeit

Aufgrund ihrer Vorhersehbarkeit wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Nebenwirkungen von EC+FOLFOX bei angemessener Überwachung klinisch gut beherrschbar sind. Dies wird auch durch die beobachteten Behandlungsdauern bestätigt (siehe Tabelle 4-15), die unter EC+FOLFOX im Vergleich zu den Kontrollen deutlich länger waren. Die längste Behandlungsdauer zeigte sich unter Encorafenib, was auf eine gute Verträglichkeit hindeutet. Zudem traten die beobachteten Nebenwirkungen überwiegend vorübergehend auf und gingen mit einer in der Gesamtschau verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Unter Berücksichtigung des klinisch relevanten Nutzens von EC+FOLFOX zur Behandlung des mKRK sind die Nebenwirkungen daher als beherrschbar und akzeptabel einzustufen. Insgesamt ist in Bezug auf die Verträglichkeit ein Zusatznutzen von EC+FOLFOX gegenüber der zVT nicht belegt.

Subgruppen

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenanalysen ergaben keine nutzenbewertungs-relevanten Subgruppenmodifikationen. Daher gilt der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von EC+FOLFOX als belegt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit der Zulassungsstudie BREAKWATER liegt für die vorliegende Nutzenbewertung eine Studie von hoher Evidenzgüte und Aussagesicherheit vor, in welcher die deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der Behandlung mit EC+FOLFOX gegenüber einer Behandlung mit der zVT gezeigt werden konnte: Unter der Wirkstoffkombination EC+FOLFOX kommt es zu einem erheblichen Überlebensvorteil. Unter der Behandlung mit EC+FOLFOX überlebten die Patienten fast doppelt so lange im Vergleich zur zVT (im Median rund 15 Monate länger als unter Kontrolle 1 bzw. rund 10 Monate länger als unter Kontrolle 2) und das Sterberisiko wurde um 51% gegenüber Kontrolle 1 bzw. um 41% gegenüber Kontrolle 2 verringert). Zudem wurde das mediane PFS unter EC+FOLFOX im Vergleich zur zVT deutlich verlängert, einhergehend mit einem verbesserten Tumoransprechen sowie einer klinisch relevanten Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik. Die reduzierte Symptomlast spiegelt sich zudem in einer in der Gesamtschau verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des primär palliativen Therapieziels kommt bereits der Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität im vorliegenden Setting eine hohe Relevanz zu, umso bemerkenswerter ist, dass sich darüber hinaus in einzelnen Bereichen sogar Verbesserungen zeigen.

Die Verträglichkeit von EC+FOLFOX war insgesamt gut. Bei den auftretenden UE handelt es sich in der Regel um vorhersehbare und überwiegend niedriggradige UE, die zudem klinisch gut kontrollierbar sowie zeitlich von vorübergehender Natur bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbar sind. Dies spiegelt sich auch in den beobachteten Behandlungsdauern wider, die unter EC+FOLFOX im Vergleich zu den Kontroll-Armen deutlich länger waren. Zudem wurden keine neuen Sicherheitssignale für Encorafenib identifiziert. Unter Berücksichtigung des klinisch relevanten Nutzens von EC+FOLFOX zur Behandlung des mKRK sind die Nebenwirkungen als beherrschbar und akzeptabel einzustufen.

Insgesamt beruht der Zusatznutzen der Therapie mit EC+FOLFOX gegenüber der zVT somit auf einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens, mit Vorteilen in der Verzögerung der Krankheitsprogression sowie einer Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik in Verbindung mit einer stabilen, in der Gesamtschau sogar verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gutem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofils mit vorhersehbaren, klinisch gut kontrollierbaren und zeitlich vorübergehenden bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbaren Nebenwirkungen. Somit liegt für die Therapie mit EC+FOLFOX zur Behandlung erwachsener mKRK-Patienten mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT vor.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens der Zulassungserweiterung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX als Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer

BRAF-V600E-Mutation im Vergleich zur zVT patientenindividuelle Therapie anhand patientenrelevanter Endpunkte.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie.

Intervention

Die zu bewertende Intervention Encorafenib wird in zweiwöchigen Zyklen in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX verabreicht. Der BRAF-Kinase-Inhibitor Encorafenib ist in den Wirkstärken 50 mg und 75 mg erhältlich. Die empfohlene Tagesdosis beträgt im vorliegenden Anwendungsgebiet 300 mg à vier 75 mg Kapseln einmal täglich. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Encorafenib so lange weiterzuführen, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Der gegen EGFR gerichtete Antikörper Cetuximab wird – in der Kombinationstherapie mit Encorafenib und FOLFOX – alle zwei Wochen verabreicht [1]. Im Rahmen des zweiwöchentlichen Dosierungsschemas wird Cetuximab in einer Dosierung von 500 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF) intravenös (i.v.) verabreicht. Die Kombinationschemotherapie FOLFOX, bestehend aus 5-Fluorouracil (5-FU), Folinsäure und Oxaliplatin,wird in 2-Wochen-Zyklen an Tag 1 jedes Zyklus gegeben und erfolgt nach folgendem Schema: 5-FU mit einer Initialdosis von 400 mg/m^2 KOF als Bolus gefolgt von 2.400 mg/m^2 KOF als kontinuierliche intravenöse Infusion; Folinsäure in einer Dosierung von 400 mg/m^2 KOF und Oxaliplatin in einer Dosierung von 85 mg/m^2 KOF jeweils als intravenöse Infusion [2].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2023-B-239) vom 08.11.2023 die zVT patientenindividuelle Therapie fest, unter Auswahl von [3]:

- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil+Folinsäure+Oxaliplatin (FOLFOX) ±Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil+Folinsäure+Irinotecan+Oxaliplatin (FOLFOXIRI) ±Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus Capecitabin+Oxaliplatin (CAPOX) ±Bevacizumab
- Kombinationstherapie aus 5-Fluorouracil+Folinsäure+Irinotecan (FOLFIRI) ±Bevacizumab.

Patientenrelevante Endpunkte

Bezugnehmend auf § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat die Bestimmung des Zusatznutzens anhand patientenrelevanter therapeutischer Effekte, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verbesserung der Lebensqualität oder der Verringerung von Nebenwirkungen zu erfolgen [4]. Dem

vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechend werden die nachfolgend aufgeführten Endpunkte in den jeweiligen Endpunktkategorien als relevant eingestuft und berücksichtigt:

- Mortalität:
  - OS
- Morbidität:
  - Tumoransprechen: PFS, ORR, DOR
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS, PGIC, PGIS
  - Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit:
  - UE

Details zu den in der vorliegenden Bewertung berücksichtigten Endpunkten, ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung werden in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Studientyp

Sofern möglich, werden der Zusatznutzenbewertung RCT zugrunde gelegt. Diese sind mit der geringstmöglichen Ergebnisunsicherheit behaftet und liefern somit, sofern methodisch adäquat und der Fragestellung angemessen durchgeführt, die für die Nutzenbewertung des zbAM zuverlässigsten Ergebnisse.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Suche nach Studien für den direkten Vergleich

Anhand der in Tabelle 4-2 prädefinierten Selektionskriterien (Ein- und Ausschlusskriterien) werden diejenigen Studien identifiziert, die für die Beantwortung der Fragestellung (siehe Abschnitt 4.2.1) mittels eines direkten Vergleichs mit der zVT grundsätzlich geeignet sind.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

		Einschlusskriterien	**Ausschlusskriterien**
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	• Kinder und Jugendliche • Andere Tumorentitäten • Patienten im Anwendungsgebiet, die bereits eine systemische Vortherapie erhalten haben • Andere BRAF-Mutationen
2	Prüfintervention	Behandlung mit 300 mg Encorafenib einmal täglich in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX	• Andere Interventionen • Andere Kombinationstherapien
3	Vergleichsintervention[a]	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von: - FOLFOX±Bevacizumab - FOLFOXIRI±Bevacizumab - CAPOX±Bevacizumab - FOLFIRI±Bevacizumab	Andere Vergleichsintervention
4	Endpunkte	Die Ergebnisse mindestens eines der folgenden patientenrelevanten Endpunkte werden berichtet • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden berichtet
5	Studientyp	RCT	• Nicht randomisierte Studien • Nicht kontrollierte Studien • Case Reports
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	-

		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studien-bericht)	Berichterstattung liefert keine ausreichende Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse (z. B. Review-Artikel, Conference Abstracts/Proceedings, Case Reports, keine Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar, andere Publikationstypen[b]), jeglicher Publikationstyp, in dem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden

a: vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2

b: In der Literaturrecherche identifizierte Registereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert wurden, werden ausgeschlossen.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/ Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/ Oxaliplatin/Irinotecan; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die bibliografische Literaturrecherche wird über die Plattform Ovid in den Datenbanken MEDLINE und CCTR durchgeführt. Es wird für jede der genannten Datenbanken eine individuelle, sequenzielle Suchstrategie entwickelt und gesondert verwendet. Die jeweiligen Suchstrategien werden dokumentiert und können Anhang 4-A entnommen werden.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Studienregistersuche erfolgt in den Registern ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), CTIS (https://euclinicaltrials.eu/) und EU-CTR (www.clinicaltrialregister.eu). Für jedes der

genannten Studienregister wird eine individuelle Suchstrategie adaptiert und es wird nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien gesucht. Die jeweiligen Suchstrategien werden dokumentiert und können Anhang 4-B entnommen werden.

Zusätzlich wird in dem Clinical Data Suchportal der EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, gesucht. Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

[2] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgt nach Einträgen zu Studien mit dem zbAM Encorafenib, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Gesucht wird nach dem Wirkstoff und den relevanten Studiennummern. Für diese Suche erfolgt keine Dokumentation der Suchstrategie.

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifizierten Studien werden mittels der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion erfolgt unabhängig durch zwei Personen, wobei Abweichungen durch Diskussion geklärt werden. Selektierte Studien werden mit dem Studienpool abgeglichen. Für die Fragestellung relevante neue Studien werden dem Studienpool entsprechend zugeordnet.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage erfolgt, unter Berücksichtigung der in Anhang 4-F beschriebenen Kriterien, die Bewertung verzerrender Aspekte und des Verzerrungspotenzials zunächst auf Studienebene (endpunktübergreifend) und nachfolgend getrennt für jeden dargestellten Endpunkt.

Demnach werden für RCT folgende Kriterien zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene herangezogen:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene anhand der genannten Kriterien als niedrig oder hoch einzustufen. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung möglicher verzerrender Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt analog, wobei hierfür die nachfolgenden Kriterien berücksichtigt werden:

- Verblindung der Endpunkterhebenden
- Umsetzung des Intention To Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Ist für einen Endpunkt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen, wird dieses nach Möglichkeit durch Sensitivitätsanalysen untersucht und bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

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] beziehungsweise STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

[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.

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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

In die Bewertung einfließende Studien werden anhand von Design-Charakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, Interventionen, primäres Zielkriterium und relevante sekundäre Zielkriterien) beschrieben. Die Beschreibung der Design-Charakteristika deckt die im CONSORT-Statement angegebenen Items 2b bis 14 ab. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt. Die vollständigen Angaben können Anhang 4-E entnommen werden.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (zum Beispiel 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Charakterisierung der Studienpopulation der für die Nutzenbewertung relevanten Studie(n) erfolgt anhand demografischer und den Krankheitsstatus beschreibender Baseline-Charakteristika. Die Beurteilung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte. Nachfolgend werden zunächst die berücksichtigten Patientencharakteristika und Endpunkte benannt sowie anschließend die Patientenrelevanz und Validität der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte diskutiert. Weiterhin erfolgt eine allgemeine Beschreibung der zur Auswertung der Endpunkte heranzuziehenden primär relevanten Analysen.

Patientencharakteristika

- Demografie
    - Alter
    - Geschlecht
    - Abstammung
    - Geografische Region
    - Ethnie
- Krankheitsspezifische Charakteristika
    - Betroffene Körperstelle
    - Tumorlokalisation
    - Krankheitsstadium bei Erstdiagnose
    - Resektion des Primärtumors
    - Anzahl betroffener Organe
    - Vorliegen von Lebermetastasen
    - Zeit seit der Erstdiagnose
    - Zeit seit Rezidiv/Metastasierung
    - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) bei Randomisierung und zu Baseline
    - Carcino-Embryonales Antigen (CEA) zu Baseline
    - C-reaktives Protein (CRP) zu Baseline
- Mutationsstatus
    - BRAF-V600E-Mutationsstatus (Zentral und Lokal)
    - KRAS-Mutationsstatus (Lokal)
    - NRAS-Mutationsstatus (Lokal)
    - MSI/MMR-Mutationsstatus (Lokal)

Patientendisposition

Ergänzend wird die Patientendisposition unter Angabe der Gründe für die Beendigung der Behandlung oder der Studie, eine Übersicht der Analysepopulationen sowie die Behandlungsdauer der Patienten und die Beobachtungsdauer für alle betrachteten Endpunkte dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

- Mortalität:
  - OS
- Morbidität
  - Tumoransprechen: PFS, ORR, DOR
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS, PGIC, PGIS
  - Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit:
  - Gesamtraten der UE
    - Jegliche UE
    - SUE
    - Zum Therapieabbruch führende UE
    - Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥3)
  - SOC und PT für zum Therapieabbruch führende UE (deskriptive Auswertung)
  - Häufige UE nach SOC und PT
    - SOC und PT für UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
    - SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
    - SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Patientenrelevanz und Validität

Gesamtüberleben

Das OS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. Die Verlängerung des Überlebens wird nach allgemeinem Konsens als direkt patienten- und bewertungsrelevant eingestuft und wird in einem Rapid Report des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als herausragendes Therapieziel in der Onkologie beschrieben [5-8]. Der Endpunkt kann objektiv interpretiert werden, die Validität ist gegeben.

Tumoransprechen: Progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate und Dauer des Ansprechens

Das Tumoransprechen ist über das PFS, die ORR und die DOR operationalisiert:

- Das PFS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt.

- Die ORR ist definiert als Anteil der Patienten, deren bestes Gesamtansprechen (BOR) ein vollständiges Ansprechen (CR) oder partielles Ansprechen (PR) ist. Als BOR wird das beste Ansprechen zwischen der Randomisierung und einer möglichen dokumentierten Krankheitsprogression, dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder dem Tod definiert. Das Tumoransprechen wird gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 bewertet.

- Die DOR ist definiert als die Zeit ab dem ersten radiografischen Nachweis eines Ansprechens (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten progredienten Erkrankung (PD) oder bis zum Tod.

Das PFS, die ORR und die DOR werden von der EMA neben dem Endpunkt OS als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt [5]. Neben der Reduktion des Mortalitätsrisikos ist das Tumoransprechen, respektive das Hinauszögern der Krankheitsprogression, ein wichtiger patientenrelevanter Aspekt onkologischer Therapien. Tumorprogression ist häufig mit einer Verschlechterung des Allgemeinzustands sowie mit Einschränkungen der Lebensqualität assoziiert [9]. Speziell bei der Behandlung von Patienten im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium dient das Tumoransprechen als direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie [10-13]. Die Progression des Tumors bzw. das Fortschreiten der Erkrankung kann folglich neben der möglichen Verschlechterung der Symptomatik bis hin zur lebensbedrohlichen Situation auch eine enorme psychische Belastung für die Patienten darstellen [14]. Somit ist der Endpunkt Tumoransprechen als Parameter für die Morbidität des Patienten und das Fortschreiten der Erkrankung direkt patientenrelevant.

Gesundheitszustand: EQ-5D VAS

Die VAS des Fragebogens EQ-5D-5L wird zur Beurteilung des Gesundheitszustandes herangezogen. Der von der internationalen Forschungsgruppe EuroQol entwickelte Fragebogen

EQ-5D dient der Unterstützung gesundheitsbezogener Erhebungen. Als generisches Instrument ist der Fragebogen nicht für eine spezielle Indikation validiert, kann jedoch universell als standardisiertes Instrument zur Erhebung des Gesundheitsstatus im Rahmen klinischer Untersuchungen angewendet werden. Der EQ-5D ist für zahlreiche Länder validiert und gehört zu den weltweit am häufigsten eingesetzten Instrumenten zur Erhebung des Gesundheitsstatus [15]. Der Fragebogen setzt sich aus insgesamt sechs Items zusammen. Zum einen sollen die Patienten ihren Gesundheitszustand hinsichtlich fünf verschiedener Aspekte (Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen/Unbehagen sowie Ängste/Depressionen) bewerten, zum anderen wird die Selbsteinschätzung des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustandes anhand der VAS abgefragt [16]. Die VAS des EQ-5D stellt eine vertikale Skala dar, mittels derer die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 bewerten, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht.

Die EQ-5D VAS-Verbesserung wurde definiert als Anstieg des EQ-VAS-Werts ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Die EQ-5D VAS-Verschlechterung wurde definiert als Verringerung des EQ-VAS-Werts ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite.

Symptome einer Tumorerkrankung stellen eine starke Belastung der physischen und psychischen Verfassung der Patienten dar und gehen mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher. Die Morbidität ist daher eines der wichtigsten Kriterien in klinischen Studien sowie bei der Nutzenbewertung durch IQWiG und G-BA und stellt aufgrund ihrer direkten klinischen Relevanz unstrittig eine patientenrelevante Zielgröße dar [7, 8]. Neben Daten zu Mortalität und Lebensqualität soll dabei insbesondere auch der Gesundheitszustand berücksichtigt werden. Die Patientenrelevanz begründet das IQWiG damit, dass sich ein Tumorwachstum oder eine auftretende Progression in der Symptomatik oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität ausprägen kann [6-8].

Bei der Nutzenbewertung durch IQWiG und G-BA werden Endpunkte als patientenrelevant berücksichtigt, die zuverlässig und direkt konkrete Änderungen des Gesundheitszustandes abbilden [6-8]. Die VAS des EQ-5D erfasst den allgemeinen patientenberichteten Gesundheitszustand. Sie spiegelt den individuell und subjektiv von dem Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand wider, der alle relevanten Faktoren umfassend berücksichtigt. Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS gilt im Rahmen der Nutzenbewertung als etablierter patientenrelevanter Endpunkt. Entsprechend wurde die VAS zur Messung des Gesundheitszustandes in vergangenen Bewertungen zum mKRK akzeptiert und als patientenrelevanter Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen [17].

Gesundheitszustand: PGIC und PGIS

PGIC

Der PGIC ist ein indikationsübergreifender Fragebogen, welcher zur Gesamtbewertung der Behandlung eingesetzt wird und Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten unter Behandlung im zeitlichen Verlauf zulässt. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt beim PGIC anhand von fünf Kategorien (1 = sehr viel verbessert bis 5 = sehr viel verschlechtert) vom

Patienten selbst. Hierbei wird die Veränderung der Kolonkarzinom-Symptome im Verlauf der Therapie im Vergleich zum Behandlungsbeginn evaluiert.

Die PGIC-Verbesserung wurde definiert als Verringerung des PGIC-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Die PGIC-Verschlechterung wurde definiert als Anstieg des PGIC-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite.

PGIS

Der PGIS ist ein einzelnes patientenberichtetes Instrument zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Schwere des Krankheitszustandes bzw. des Gesundheitszustandes durch den Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Im Gegensatz zum PGIC, bei dem der Patient eine Veränderung im Vergleich zum Ausgangspunkt angibt, fragt der PGIS nach dem aktuell empfundenen Schweregrad. Der PGIS besteht typischerweise aus einer einzigen Frage, die der Patient selbst beantwortet. Die Antwortskala ist 4-stufig („0 = keine Symptome“, „1 = minimal“, „2 = moderat“, „3 = schwer“). PGIS wird zu Beginn der Therapie (Baseline) und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung und Follow-up-Phase erhoben.

Die PGIS-Verbesserung wurde definiert als Verringerung des PGIS-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Die PGIS-Verschlechterung wurde definiert als Anstieg des PGIS-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite.

Sowohl PGIS als auch PGIC ermöglichen eine direkte Erfassung der patientenindividuellen Einschätzung von Therapieeffekten und dem Gesundheitszustand. Beide Endpunkte wurden vom G-BA bereits als klinisch relevante, valide Endpunkte in der Kategorie Morbidität für die Nutzenbewertung herangezogen [18].

Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes, patientenberichtetes Messinstrument zur Erhebung der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten, die eine onkologische Behandlung erhalten [19-21]. Der Fragebogen wurde von der EORTC entwickelt und validiert [22]. Er umfasst 30 Fragen und enthält sowohl mehrdimensionale als auch Einzel-Items. Der Fragebogen setzt sich aus den folgenden Teilen zusammen:

- dem globalen Gesundheitsstatus/der globalen Lebensqualität;
- 5 Funktionsskalen: körperliche, emotionale, soziale, Rollen- und kognitive Funktion;
- 3 Symptomskalen: Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen;
- 5 Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen: Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö, sowie
- die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung.

In der Endpunktkategorie Morbidität werden die folgenden Symptomskalen dargestellt: Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit,

Obstipation sowie Diarrhö und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. Die restlichen Skalen werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet (s. u.).

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird post hoc eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung und ersten Verbesserung unter Verwendung des minimalen relevanten Unterschieds (MID) von 10 Punkten durchgeführt. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis der Verschlechterung gewertet. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung respektive ersten Verschlechterung ist dabei definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Eintreten einer Abnahme (Verschlechterung) oder einer Zunahme (Verbesserung) um 10 Punkte.

Krankheits- oder therapiebedingte Symptombelastungen beeinflussen die Lebensqualität der Patienten direkt und unmittelbar. Die subjektive Erfassung der Patientenwahrnehmung bezüglich Erkrankung und Therapie ist daher essenziell, um den Therapieeffekt aus Patientensicht adäquat abzubilden [23]. Entsprechend wurde der EORTC QLQ-C30 zur Messung der Symptomatik in vergangenen Bewertungen zum KRK akzeptiert und als patientenrelevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen [19, 24].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG und der Bewertungspraxis des G-BA werden der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zur körperlichen, emotionalen, sozialen und kognitiven Funktion sowie zur Rollenfunktion zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Verschlechtert (Abnahme) bzw. verbessert (Zunahme) sich bei einem Patienten der Wert einer Skala um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied als klinisch relevant angesehen [25] und wird auch in diesem Nutzendossier verwendet. Die restlichen Funktionsskalen sind der Morbidität zugeordnet (siehe Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30).

Nach dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA ist die Lebensqualität patientenrelevant [8].

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden in klinischen Studien prinzipiell erhoben, um die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit einer Intervention zu beurteilen. Im Allgemeinen werden UE standardisiert bewertet, z. B. werden sie gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und ihre Schwere nach national anerkannten Kriterien bewertet, z. B. gemäß CTCAE des National Cancer Institute (NCI). Es werden sämtliche Ereignisse als UE betrachtet, die während der Behandlungsphase (ab dem Start der Therapie) und bis 28 Tage nach Ende der Therapie auftraten oder sich verschlechterten. Darüber hinaus werden neu auftretende SUE, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden kann, auch über diesen Zeitraum hinaus erfasst.

Nach dem 5. Kapitel § 3 Absatz 1 der VerfO des G-BA sind UE generell patientenrelevant [8].

Primär relevante Analysen

Ereigniszeitanalysen

Zur Auswertung von Wirksamkeits- und patientenberichteten Endpunkten werden stratifizierte Cox-Regressionsmodelle unter Berücksichtigung endpunktspezifischer Zensierungsregeln betrachtet. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

Die Auswertung aller Verträglichkeitsendpunkte erfolgt analog auf Basis nicht stratifizierter Modelle und Tests.

Es sei darauf hingewiesen, dass bei der Interpretation der Analysen einige Unsicherheiten zu berücksichtigen sind. Insbesondere bei der Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte (SOC und PT) bestehen häufig Abhängigkeiten zwischen den untersuchten Parametern. Die vorzunehmende Auswertung stellt ein multiples Testproblem dar, wobei jedoch im Rahmen der Nutzenbewertung keine Korrektur des Alpha-Fehlers vorgenommen wird. Zufallsbefunde – also das Beobachten eines statistisch signifikanten Unterschieds, der jedoch in Wahrheit nicht besteht – sind demzufolge zu erwarten. Zudem können bei entsprechender Studiengröße geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit statistischer Signifikanz hervortreten, obwohl keine klinische Relevanz vorliegt.

Für Analysen deren Ergebnis statistisch signifikant ist werden die Kaplan-Meier-Kurven im Abschnitt 4.3 dargestellt. Für Analysen deren Ergebnis nicht statistisch signifikant ist erfolgt die Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven im Anhang 4-G. Ausnahmen stellen die Analysen der Endpunkte UE nach SOC und PT und die Subgruppenanalysen dar. Für diese Analysen sind die Kaplan-Meier-Kurven komplett dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Inzidenzanalysen

Zur Auswertung der ORR werden Häufigkeiten ermittelt und der Behandlungsunterschied als Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR) und Risikodifferenz (RD) dargestellt. Der Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen erfolgt mittels der stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Methode (mit zugehörigem 95%-KI) unter Berücksichtigung der bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (ECOG-PS, Region).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[6] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[7,8] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet[9] 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[10, 6] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 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] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[8] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[9] 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.
[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Auf die Beschreibung der entsprechenden Methodik wird daher verzichtet.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Auf die Beschreibung der entsprechenden Methodik wird daher verzichtet.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob Effektunterschiede für einzelne Patientengruppen bestehen. Im vorliegenden Modul werden die in Tabelle 4-3 aufgeführten Subgruppenmerkmale hinsichtlich möglicher Effektmodifikationen untersucht.

Tabelle 4-3: Berücksichtigte Subgruppenmerkmale

Subgruppenmerkmal	**Präspezifizierung gemäß SAP**	**Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung**
Alter	<65 Jahre ≥65 Jahre	<65 Jahre ≥65 Jahre
Alter 2	<18 Jahre 18-<65 Jahre 65-<75 Jahre ≥75 Jahre	-[d]
Geschlecht	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich
Abstammung	Kaukasisch/weiß Nicht kaukasisch weiß	-[d]
Abstammung 2	Asiatisch Nicht asiatisch	-[d]
ECOG-PS bei Randomisierung[a,b,c]	0 1	0 1
Region[a]	Nordamerika (USA & Kanada) Europa Rest der Welt	Nordamerika (USA & Kanada) Europa Rest der Welt
Anzahl betroffener Organe[c]	≤2 ≥3	≤2 ≥3
Resektion des Primärtumors	Keine Resektion Teilweise reseziert Vollständig reseziert	-[d]
Tumorlokalisation	Links Rechts	Links Rechts
Lebermetastasen[c]	Ja Nein	Ja Nein
Vorangegangene adjuvante oder neoadjuvante Therapie	Ja Nein	-[d]
Zeit von der Erstdiagnose bis zur ersten Metastase	<12 Monate ≥12 Monate	-[d]
BRAF-V600E-Mutation	Positiv Negativ/unbekannt	-[d]
CEA zu Baseline	≤ULN >ULN	-[d]

Subgruppenmerkmal	Präspezifizierung gemäß SAP	Für die Nutzenbewertung herangezogene Kategorisierung
CRP zu Baseline	≤ULN >ULN	-[d]
a: Stratifizierungsvariable für die Randomisierung des Phase 3-Teils der Studie BREAKWATER b: Stratifizierungsvariable für die Randomisierung der Kohorte 3 der Studie BREAKWATER c: Subgruppenmerkmal, das als Krankheitsschwer herangezogen wird. d: Die Subgruppeanalyse wird entsprechend der Formatvorlage nicht durchgeführt. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CRP: C-reaktives Protein; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; SAP: Statistischer Analyseplan; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika		

Die Aufteilung in die Subgruppenkategorien erfolgt dabei gemäß Präspezifizierung im Statistischen Analyseplan (SAP).

Die Krankheitsschwere wird anhand der Subgruppenmerkmale „ECOG-PS bei Randomisierung“, „Anzahl betroffener Organe“ und „Lebermetastasen“ adressiert.

Der ECOG-PS hat sich zur Bewertung des Allgemeinzustands und der Alltagsfähigkeit eines onkologischen Patienten etabliert und wird daher als Parameter für die Krankheitsschwere angesehen.

Beim mKRK sind zudem eine hohe Anzahl betroffener Organe und das Vorliegen von Lebermetastasen mit einer ungünstigeren Prognose verbunden [26]. Diese Parameter werden daher in deutschen und europäischen Leitlinien zum KRK als prognostische Faktoren für Überleben und Therapiewahl herangezogen [27-30] und zur Einschätzung der Krankheitsschwere berücksichtigt.

Subgruppenanalysen werden gemäß der aktuellen Modulvorlage regelhaft nur dann durchgeführt, wenn die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen und bei binären Daten zusätzlich mindestens zehn Ereignisse in mindestens einer der Subgruppen aufgetreten sind.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte, patientenberichtete Endpunkte und für die UE wird das HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell berechnet. Die Berechnung des p-Werts erfolgt mit einem nicht stratifizierten Log-Rank-Test.

Subgruppenanalysen der häufigen UE nach SOC und PT werden nur dann durchgeführt, wenn in der Analyse auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied für das jeweilige UE festgestellt wird.

Die Bewertung möglicherweise variierender Effekte zwischen den betrachteten Subgruppenausprägungen erfolgt auf Basis von Interaktionstests. Zur Identifikation von signifikanten

Effektmodifikationen wird ein p-Wert herangezogen, welcher, abhängig von der Art der primär relevanten Analyse, auf folgendem Test basiert:

- Für Endpunkte, deren primär relevante Analyse eine Ereigniszeitanalyse darstellt, werden Effektmodifikationen auf Basis des p-Werts eines Wald-Tests aus einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung und Subgruppenmerkmal sowie dem Interaktionsterm von Behandlung und Subgruppenmerkmal beurteilt.
- Für Analysen des binären Endpunkts ORR werden Effektmodifikationen auf Basis des Cochran's Q-Test p-Wertes beurteilt. Grundlage zur Berechnung der Teststatistik bildet das RR.

Die Ergebnisse aller durchgeführten Interaktionstests werden in einer Übersichtstabelle anhand der p-Werte aus den Interaktionstests dargestellt. Zeigt der entsprechende Test eine statistisch signifikante Effektmodifikation ($p<0,05$), werden die Ergebnisse für den betreffenden Endpunkt und die Subgruppe im Detail dargestellt. Sofern Effektmodifikationen über mehrere Endpunkte hinweg beobachtet werden und sich in den Subgruppen fazitrelevante Ergebnisse zeigen, wird dies bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt und führt gegebenenfalls zu getrennten Nutzenaussagen.

Aufgrund der Vielzahl der durchzuführenden Tests liegt hier ein multiples Testproblem vor, wobei im Rahmen der Nutzenbewertung keine Korrektur des Alpha-Fehlers vorgenommen wird. Zufallsbefunde – also das Beobachten statistisch signifikanter Interaktionen, die jedoch in Wahrheit nicht bestehen – sind demzufolge zu erwarten.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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 Analysemethode darstellen[11]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[12] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für

[11] 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.

[12] 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.

Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[13] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[14].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[15] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nur durch Zufall erklärbar ist[16].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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[17, 18, 19]

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 gegebenenfalls 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*

[13] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[14] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[15] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[16] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[17] 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.
[18] 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
[19] 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.

Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Auf die Beschreibung der entsprechenden Methodik wird daher 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 (zum Beispiel Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (zum Beispiel basierend auf Metaanalysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (zum Beispiel statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
NCT04607421 (BREAKWATER)	ja	nein[a]	laufend	Beginn[b]: 21.12.2020 Voraussichtliches Ende: 28.12.2027	Arm A: EC Arm B: EC+FOLFOX Arm C: – FOLFOX ±Bevacizumab – FOLFOXIRI ±Bevacizumab – CAPOX ±Bevacizumab Arm D: EC+FOLFIRI Arm E: FOLFIRI±Bevacizumab
a: Sponsor der Studie BREAKWATER ist die Firma Pfizer Inc. Pierre Fabre und Pfizer Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® für Europa und anderen Regionen geschlossen. b: Randomisierung des ersten Patienten im Phase 3-Teil der Studie; die Safety-Lead-in-Phase wurde nicht berücksichtigt. CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; NCT: National Clinical Trial					

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

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen ist der 04.05.2026.

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

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

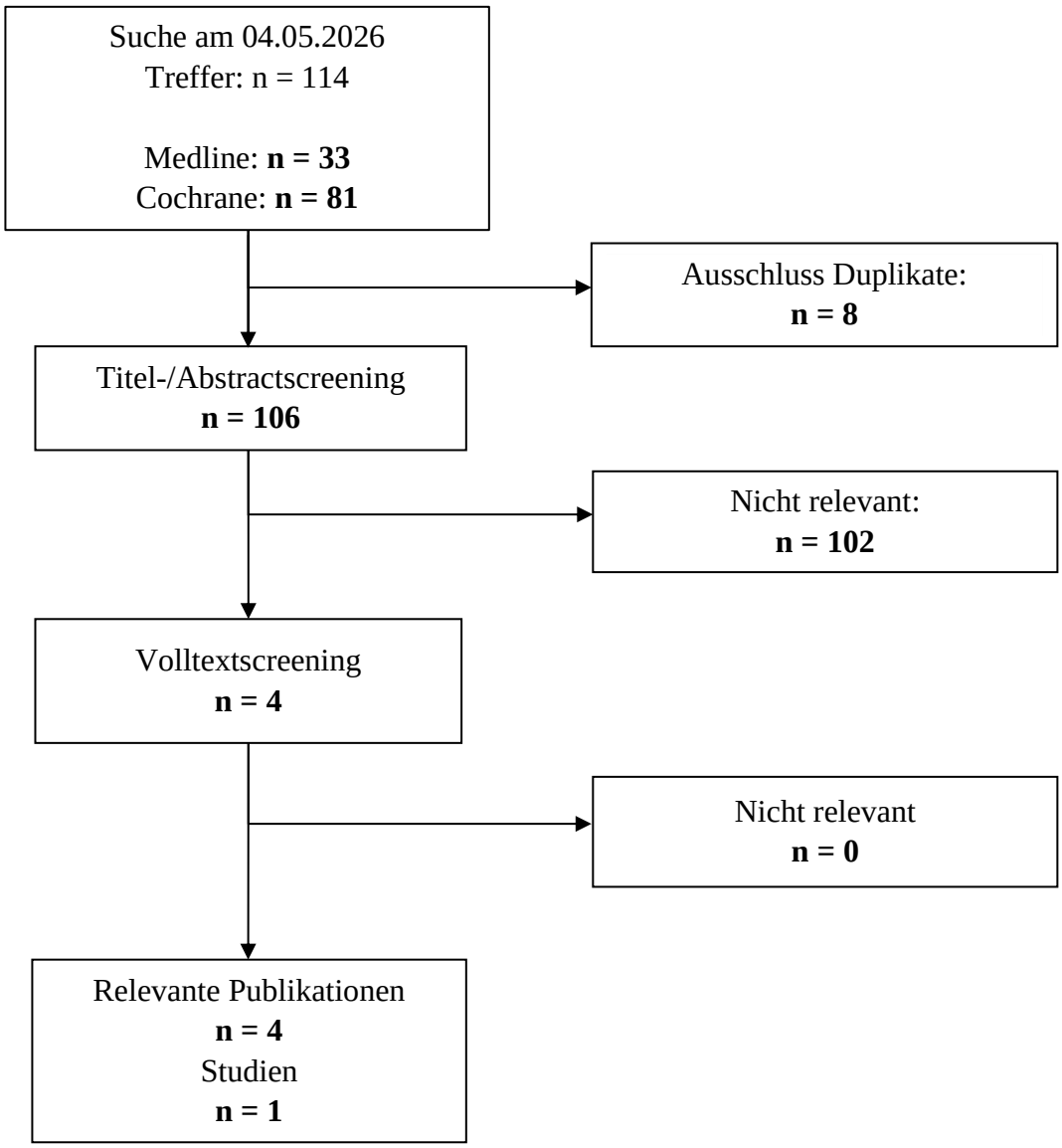


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Encorafenib

Die bibliografische Literaturrecherche am 04.05.2026 ergab insgesamt 114 Treffer. Davon wurden 8 als Duplikate identifiziert. Von den verbliebenen 106 Treffern wurden 102 mittels Titel- und Abstract-Screening nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien ausgeschlossen. Es wurden 4 – wobei es sich bei einer identifizierten Publikation um ein Duplikat handelt – relevante Publikationen identifiziert, in denen Daten der Studie BREAKWATER präsentiert werden [31-33].

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 (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdaten-bank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
BREAKWATER	ClinicalTrials.gov (NCT04607421, [34]) EU-CTR (2020-001288-99, [35]) CTIS (2023-509405-77-00, [36])	ja[b]	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)

b: Sponsor der Studie BREAKWATER ist die Firma Pfizer Inc. Pierre Fabre und Pfizer Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® in Europa und anderen Regionen geschlossen.

CTIS: Clinical Trials Information System; EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen ist der 04.05.2026.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei

an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern/Studien-ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)**
-				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Stand der Informationen ist der 04.05.2026.

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. 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 gegebenenfalls

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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BREAKWATER	ja	nein	ja[e]	ja [2]	ja [34-36]	ja [31-33]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

e: Sponsor der Studie BREAKWATER ist die Firma Pfizer Inc. Pierre Fabre und Pfizer Inc. haben einen exklusiven Lizenzvertrag in Bezug auf die Entwicklung und Vermarktung von Braftovi® in Europa und anderen Regionen geschlossen.

RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen[a] (Zahl der randomisierten Patienten[b])**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
BREAKWATER	Phase-III, RCT, offen, multizentrisch, multinational	Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Arm A: EC (n=158) **Arm B**: EC+FOLFOX (n=236) **Arm C:** Kontrolle 1 FOLFOX±Bevacizumab FOLFOXIRI±Bevacizumab CAPOX±Bevacizumab (n=243) Arm D: EC+FOLFIRI (n=73) **Arm E:** Kontrolle 2 FOLFIRI±Bevacizumab (n=74)	Screening: 28 Tage Behandlung: Die Patienten erhalten das Studienmedikament solange keines der Abbruchkriterien für die Beendigung der Behandlung erfüllt ist (z. B. Progression oder Unverträglichkeit) Nachbeobachtung: Alle 12 Wochen bis zum Tod oder Studienende	Ort: Die Studie wurde an 207 klinischen Zentren durchgeführt: 92 Zentren in Europa, 25 Zentren in Nordamerika und 90 Zentren im Rest der Welt. Zeitraum: 12/2020–laufend Geplantes Studienende: 12/2027 **Phase 3:** 1. Datenschnitt: 22.12.2023 (ORR-Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 06.01.2025 (PFS-Analyse+OS-Interimsanalyse)	Primäre Endpunkte: • PFS (BICR) • ORR (BICR) Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: Key-Secondary: • OS Weitere: • DOR • EORTC QLQ-C30 • EQ-5D VAS • PGIC, PGIS • Sicherheit

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen[a] (Zahl der randomisierten Patienten[b])**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
					Kohorte 3: 1. Datenschnitt 01.03.2025 (ORR-Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 06.01.2026 (PFS-Analyse+OS-Interimsanalyse)	

Relevante Studienarme sind durch Fettdruck gekennzeichnet.

a: Der Phase 3-Teil der Zulassungsstudie umfasst die Arme A, B und C; der Kohorte 3-Teil die Arme D und E.

b: Alle Patienten, die in die Phase-III-Studie (Phase 3-Teil sowie Kohorte 3-Teil) randomisiert wurden; die Safety-Lead-in-Phase wurde nicht berücksichtigt.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; DOR: Dauer des Ansprechens; EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folin¬säure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

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

Studie	**Arm A: EC[a]**	**Arm B: EC+FOLFOX**	**Arm C: Kontrolle 1**	**Arm D: EC+FOLFIRI[b]:**	**Arm E: Kontrolle 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
BREAKWATER	Encorafenib (qd): 300 mg (4x75 mg Kapseln), oral + Cetuximab (q2w): 500 mg/m² i.v.	Encorafenib (qd): 300 mg (4x75 mg Kapseln), oral + Cetuximab (q2w): 500 mg/m² i.v. + mFOLFOX6 (q2w): - 5-FU: 400 mg/m² Bolus i.v. +2.400 mg/m² Infusion i.v. - Oxaliplatin: 85 mg/m² i.v. - Folinsäure: 400 mg/m² i.v.	mFOLFOX6 (q2w 28-Tageszyklus): - 5-FU: 400 mg/m² Bolus i.v. +2.400 mg/m² Infusion i.v. - Oxaliplatin: 85 mg/m² i.v. - Folinsäure: 400 mg/m² i.v. ODER FOLFOXIRI (q2w 28-Tageszyklus): - 5-FU: 2.400 oder 3.200 mg/m² i.v. - Oxaliplatin: 85 mg/m² i.v. - Folinsäure: 400 mg/m² i.v. - Irinotecan: 165 mg/m² i.v. ODER CAPOX (q3w 21-Tageszyklus): - Capecitabin: 1.000 mg/m²	Encorafenib (qd): 300 mg (4x75 mg Kapseln), oral + Cetuximab (q2w): 500 mg/m² i.v. +FOLFIRI (q2w): - 5-FU: 400 mg/m² Bolus i.v. +2.400 mg/m² Infusion i.v. - Folinsäure: 400 mg/m² i.v. - Irinotecan: 180 mg/m² i.v.	FOLFIRI (q2w): - 5-FU: 400 mg/m² Bolus i.v. +2.400 mg/m² Infusion i.v. - Folinsäure: 400 mg/m² i.v. - Irinotecan: 180 mg/m² i.v. - ±Bevacizumab	Vorbehandlung: Keine systemische Therapie für metastasierte Erkrankung erlaubt; adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie ≥6 Monate vor Randomisierung zulässig. Behandlungsdauer: Bis Progression, Unverträglichkeit oder Absetzen durch Prüfarzt. Supportive-/Begleitmedikation: antiemetische Prophylaxe gemäß Leitlinie[c]. Dosisanpassungen: Dosisreduktionen gemäß Protokoll bei Toxizität. Dosisanpassung[d] gemäß vordefiniertem Schema für Hämatotoxizität, Diarrhö, Neuropathie etc.

Studie	**Arm A: EC[a]**	**Arm B: EC+FOLFOX**	**Arm C: Kontrolle 1**	**Arm D: EC+FOLFIRI[b]:**	**Arm E: Kontrolle 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
			(2×tägl. an den Tagen 1–14), oral - Oxaliplatin: 130 mg/m² i.v. Jeweils ±Bevacizumab			

a: Arm A wurde nach einer Protokolländerung (Amendment 5) nicht weitergeführt und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter relevant.

b: Diese Kombination ist nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter relevant.

c: unterstützende Medikation umfasste antiemetische Prophylaxe und Prämedikation vor Cetuximab-Infusionen (Antihistaminikum±Antipyretikum)

d: Dosisanpassungen waren insbesondere für Oxaliplatin (Neuropathie), 5-FU (Mukositis, Diarrhö) und Encorafenib (Haut-/Augentoxizität) vorgesehen.

5-FU: 5-Fluorouracil; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan, i.v.: Intravenös; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; q2w: Alle zwei Wochen; qd: Einmal täglich; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen zu Baseline – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Kategorie	EC+FOLFOX N=236	Kontrolle 1 N=243	Kontrolle 2 N=74
Demografie			
Alter (Altersgruppen)			
18 - <65	150 (63,6)	139 (57,2)	46 (62,2)
65 - <75	70 (29,7)	80 (32,9)	20 (27,0)
≥75	16 (6,8)	24 (9,9)	8 (10,8)
Alter (Jahre)			
MW (Sd) Median Min; Max Fehlend	58,0 (12,7) 60 24; 81 0	59,4 (12,9) 62 28; 84 0	59,5 (12,0) 61 29; 84 0
Geschlecht			
Männlich	123 (52,1)	119 (49,0)	35 (47,3)
Weiblich	113 (47,9)	124 (51,0)	39 (52,7)
Abstammung			
Schwarz/afro-amerikanisch	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Asiatisch	88 (37,3)	91 (37,4)	20 (27,0)
Kaukasisch/weiß	141 (59,7)	144 (59,3)	49 (66,2)
Aus Gründen der Vertraulichkeit nicht berichtet	7 (3,0)	5 (2,1)	3 (4,1)
Gemischt	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (1,4)
Geografische Region			
Nordamerika (USA/Kanada)	15 (6,4)	19 (7,8)	8 (10,8)
Europa	109 (46,2)	111 (45,7)	43 (58,1)
Rest der Welt	112 (47,5)	113 (46,5)	23 (31,1)
Ethnie			
Hispanisch oder Lateinamerikanisch	28 (11,9)	30 (12,3)	5 (6,8)
Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch	187 (79,2)	201 (82,7)	64 (86,5)
Aus Gründen der Vertraulichkeit nicht berichtet	21 (8,9)	12 (4,9)	5 (6,8)
Krankheitsspezifische Charakteristika			
Betroffene Körperstelle			
Dickdarm, aufsteigender Teil	78 (33,1)	72 (29,6)	26 (35,1)
Dickdarm, absteigender Teil	18 (7,6)	16 (6,6)	6 (8,1)
Dickdarm, (rekto-) sigmoid	47 (19,9)	48 (19,8)	15 (20,3)
Dickdarm, Querkolon	39 (16,5)	35 (14,4)	7 (9,5)
Dickdarm, Leberflexur	9 (3,8)	14 (5,8)	2 (2,7)

Kategorie	EC+FOLFOX N=236	Kontrolle 1 N=243	Kontrolle 2 N=74
Dickdarm, Milzflexur	1 (0,4)	7 (2,9)	2 (2,7)
Rektum	24 (10,2)	27 (11,1)	13 (17,6)
Blinddarm	20 (8,5)	24 (9,9)	3 (4,1)
Tumorlokalisation			
Links	90 (38,1)	98 (40,3)	36 (48,6)
Rechts	146 (61,9)	145 (59,7)	38 (51,4)
Krankheitsstadium bei Erstdiagnose			
Stadium I	3 (1,3)	2 (0,8)	0 (0,0)
Stadium II	13 (5,5)	10 (4,1)	1 (1,4)
Stadium III	38 (16,1)	45 (18,5)	26 (35,1)
Stadium IV	182 (77,1)	186 (76,5)	47 (63,5)
Resektion des Primärtumors			
Vollständig reseziert	116 (49,2)	110 (45,3)	34 (45,9)
Teilweise reseziert	14 (5,9)	11 (4,5)	2 (2,7)
Keine Resektion	106 (44,9)	122 (50,2)	38 (51,4)
Anzahl betroffener Organe			
≤2	119 (50,4)	127 (52,3)	34 (45,9)
≥3	117 (49,6)	116 (47,7)	40 (54,1)
Vorliegen von Lebermetastasen			
Ja	147 (62,3)	160 (65,8)	46 (62,2)
Nein	89 (37,7)	83 (34,2)	28 (37,8)
Zeit seit der Erstdiagnose (Monate)			
MW (Sd) Median Min; Max Fehlend	6,8 (13,2) 1,9 0,3; 112,5 0	7,3 (15,5) 1,8 0,4; 123,9 0	7,7 (10,1) 2,4 0,5; 44,6 0
Zeit seit Rezidiv/Metastasierung (Monate)			
MW (Sd) Median Min; Max Fehlend	2,3 (3,7) 1,5 0; 40 1	2,0 (3,0) 1,5 0,1; 33,9 2	2,2 (2,1) 1,4 0,3; 11,4 2
ECOG-PS bei Randomisierung			
0	131 (55,5)	136 (56,0)	48 (64,9)
1	105 (44,5)	107 (44,0)	26 (35,1)

Kategorie	EC+FOLFOX N=236	Kontrolle 1 N=243	Kontrolle 2 N=74
ECOG-PS zu Baseline			
0	128 (54,2)	131 (53,9)	41 (55,4)
1	104 (44,1)	98 (40,3)	27 (36,5)
Fehlend	4 (1,7)	14 (5,8)	6 (8,1)
CEA zu Baseline (Katgorien in ug/L)			
≤5	64 (27,1)	63 (25,9)	19 (25,7)
>5	167 (70,8)	163 (67,1)	49 (66,2)
Fehlend	5 (2,1)	17 (7,0)	6 (8,1)
CEA zu Baseline (ug/L)			
MW (Sd) Median Min; Max Fehlend	149,9 (547,7) 13,6 0,5; 6236,0 6	226,0 (912,5) 17,4 0,5; 11132,0 17	127,1 (413,3) 14,8 0,8; 2954,0 6
CRP zu Baseline (Katgorien in mg/L)			
≤10	125 (53,0)	118 (48,6)	40 (54,1)
>10	105 (44,5)	108 (44,4)	28 (37,8)
Fehlend	6 (2,5)	17 (7,0)	6 (8,1)
CRP zu Baseline (mg/L)			
MW (Sd) Median Min; Max Fehlend	23,7 (36,1) 8,2 0,2; 208,8 7	29,5 (44,1) 8,5 0,2; 284,3 18	24,7 (40,2) 6,1 0,4; 208,8 6
Mutationsstatus			
BRAF-V600E-Mutationsstatus (Zentral)[a]			
Mutation erkannt	226 (95,8)	224 (92,2)	62 (83,8)
Unbestimmt	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (1,4)
Mutation nicht erkannt	4 (1,7)	2 (0,8)	1 (1,4)
Nicht verfügbar	6 (2,5)	16 (6,6)	10 (13,5)
BRAF-V600E-Mutationsstatus (Lokal)[a]			
Mutation erkannt	222 (94,1)	219 (90,1)	67 (90,5)
Nicht verfügbar	14 (5,9)	24 (9,9)	7 (9,5)
KRAS-Mutationsstatus (Lokal)			
Mutation nicht erkannt	231 (97,9)	229 (94,2)	68 (91,9)
Nicht verfügbar	5 (2,1)	14 (5,8)	6 (8,1)
NRAS-Mutationsstatus (Lokal)			
Mutation nicht erkannt	230 (97,5)	229 (94,2)	68 (91,9)
Nicht verfügbar	6 (2,5)	14 (5,8)	6 (8,1)

Kategorie	EC+FOLFOX N=236	Kontrolle 1 N=243	Kontrolle 2 N=74
MSI/MMR-Mutationsstatus (Lokal)			
MSI-H/dMMR	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
MSS/pMMR	229 (97,0)	227 (93,4)	68 (91,9)
Nicht verfügbar	6 (2,5)	16 (6,6)	6 (8,1)

In dieser Tabelle werden nur die für das Dossier relevanten Studienarme dargestellt.

a: Patienten mit unbekanntem BRAF-V600E-Mutationsstatus (lokal/zentral) wurden nicht behandelt.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CEA: Carcino-Embryonales Antigen; CRP: C-reaktives Protein; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EC: Encorafenib+Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; Max: Maximum; Min: Minimum; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; MSS: Mikrosatellitenstabil; MW: Mittelwert; NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; pMMR: Funktionierende Fehlpaarungsreparatur; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; Sd: Standardabweichung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Tabelle 4-12: Patientendisposition – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Kategorie	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Eingeschlossene Patienten	236/236 (100,0)	243/243 (100,0)	74/74 (100,0)
Behandlung beendet (insgesamt)			
Jegliche Abbruchgründe	169/236 (71,6)	227/243 (93,4)	67/74 (90,5)
Behandlung beendet			
Patientenwunsch	17/236 (7,2)	37/243 (15,2)	8/74 (10,8)
UE	17/236 (7,2)	26/243 (10,7)	5/74 (6,8)
Tod	9/236 (3,8)	10/243 (4,1)	1/74 (1,4)
Krankheitsprogression	101/236 (42,8)	118/243 (48,6)	36/74 (48,6)
Verschlechterung des Gesundheitszustandes	10/236 (4,2)	9/243 (3,7)	6/74 (8,1)
Lost-to-follow-up	0/236 (0,0)	0/243 (0,0)	1/74 (1,4)
Andere Gründe	15/236 (6,4)	27/243 (11,1)	10/74 (13,5)
Behandlung laufend			
Behandlung laufend	67/236 (28,4)	16/243 (6,6)	7/74 (9,5)
Studie beendet (insgesamt)			
Jegliche Abbruchgründe	104/236 (44,1)	164/243 (67,5)	42/74 (56,8)
Studie beendet			
Patientenwunsch	8/236 (3,4)	19/243 (7,8)	7/74 (9,5)
Tod	94/236 (39,8)	143/243 (58,8)	35/74 (47,3)
Lost-to-follow-up	2/236 (0,8)	2/243 (0,8)	0/74 (0,0)

Kategorie	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Studie laufend			
Nachverfolgte Patienten im Langzeit Follow-up	65/236 (27,5)	63/243 (25,9)	25/74 (33,8)

In dieser Tabelle werden nur die für das Dossier relevanten Studienarme dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-13: Relevante Analysepopulation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER)

BREAKWATER	EC+FOLFOX N=236 n (%)	Kontrolle 1 N=243 n (%)	Kontrolle 2 N=74 n (%)
FAS[a]	236 (100)	243 (100)	74 (100)
Safety Set[b]	232 (98,3)	229 (94,2)	67 (90,5)

In dieser Tabelle werden nur die für das Dossier relevanten Studienarme dargestellt.

a: Das FAS besteht aus allen randomisierten Patienten.

b: Das Safety Set enthält alle Patienten, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-14: Begleitmedikation (ATC-Code-Ebene 2, mindestens 5% Prävalenz) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Begleitmedikation	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	N (%)	N (%)	N (%)
Anzahl (%) der Patienten, die jegliche Begleitmedikamente einnahmen	232 (100,0)	229 (100,0)	68 (100,0)
Zahnmedizinische Präparate	222 (95,7)	209 (91,3)	66 (97,1)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	220 (94,8)	213 (93,0)	63 (92,6)
Augenheilmittel	220 (94,8)	218 (95,2)	66 (97,1)
Kortikosteroide, dermatologische Präparate	218 (94,0)	204 (89,1)	61 (89,7)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	216 (93,1)	201 (87,8)	61 (89,7)
HNO-Präparate	214 (92,2)	207 (90,4)	65 (95,6)
Gefäßschützende Mittel	214 (92,2)	204 (89,1)	65 (95,6)
Nasenpräparate	212 (91,4)	205 (89,5)	62 (91,2)
Augen- und HNO-Präparate	208 (89,7)	195 (85,2)	60 (88,2)
Arzneimittel zur Behandlung obstruktiver Atemwegserkrankungen	204 (87,9)	189 (82,5)	57 (83,8)

Begleitmedikation	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	N (%)	N (%)	N (%)
Juckreizstillende Mittel, einschließlich Antihistaminika, Anästhetika usw.	191 (82,3)	98 (42,8)	25 (36,8)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	188 (81,0)	95 (41,5)	23 (33,8)
Analgetika	170 (73,3)	160 (69,9)	53 (77,9)
Arzneimittel bei säurebedingten Erkrankungen	169 (72,8)	166 (72,5)	46 (67,6)
Antibakterielle Mittel zur systemischen Anwendung	165 (71,1)	108 (47,2)	35 (51,5)
Psycholeptika	150 (64,7)	121 (52,8)	41 (60,3)
Antidiarrhoika, entzündungshemmende/infektionshemmende Mittel für den Darm	143 (61,6)	133 (58,1)	42 (61,8)
Antibiotika und Chemotherapeutika zur dermatologischen Anwendung	140 (60,3)	62 (27,1)	20 (29,4)
Arzneimittel bei funktionellen Magen-Darm-Erkrankungen	138 (59,5)	145 (63,3)	56 (82,4)
Arzneimittel gegen Verstopfung	130 (56,0)	119 (52,0)	42 (61,8)
Sonstige dermatologische Präparate	127 (54,7)	104 (45,4)	28 (41,2)
Blutersatzmittel und Infusionslösungen	124 (53,4)	111 (48,5)	36 (52,9)
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte	117 (50,4)	90 (39,3)	27 (39,7)
Topische Produkte gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	117 (50,4)	96 (41,9)	26 (38,2)
Mineralstoffpräparate	116 (50,0)	92 (40,2)	29 (42,6)
Präparate gegen Akne	112 (48,3)	41 (17,9)	18 (26,5)
Homöopathische Präparate	110 (47,4)	73 (31,9)	24 (35,3)
Antithrombotika	109 (47,0)	89 (38,9)	35 (51,5)
Präparate gegen Anämie	100 (43,1)	46 (20,1)	18 (26,5)
Herztherapeutika	97 (41,8)	89 (38,9)	49 (72,1)
Präparate für den Rachenraum	93 (40,1)	76 (33,2)	23 (33,8)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	91 (39,2)	66 (28,8)	20 (29,4)
Alle anderen therapeutischen Produkte	86 (37,1)	77 (33,6)	45 (66,2)
Gynäkologische Präparate (sonstige)	82 (35,3)	86 (37,6)	20 (29,4)
Urologische Präparate	82 (35,3)	75 (32,8)	10 (14,7)
Antiepileptika	81 (34,9)	57 (24,9)	16 (23,5)
Präparate gegen Husten und Erkältung	79 (34,1)	57 (24,9)	21 (30,9)
Immunstimulanzien	75 (32,3)	83 (36,2)	26 (38,2)
Hautpflegemittel und Schutzmittel	70 (30,2)	54 (23,6)	17 (25,0)
Lipidmodifizierende Mittel	68 (29,3)	46 (20,1)	17 (25,0)

Begleitmedikation	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	N (%)	N (%)	N (%)
Vitamine	68 (29,3)	61 (26,6)	18 (26,5)
Gallen- und Lebertherapie	66 (28,4)	56 (24,5)	18 (26,5)
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	59 (25,4)	65 (28,4)	19 (27,9)
Medizinische Verbände	57 (24,6)	29 (12,7)	13 (19,1)
Sonstige Produkte für den Verdauungstrakt und den Stoffwechsel	57 (24,6)	46 (20,1)	12 (17,6)
Anästhetika	54 (23,3)	42 (18,3)	17 (25,0)
Diuretika	53 (22,8)	41 (17,9)	11 (16,2)
Nicht näher bezeichnete pflanzliche und traditionelle Arzneimittel	53 (22,8)	36 (15,7)	14 (20,6)
Alle sonstigen nichttherapeutischen Produkte	52 (22,4)	35 (15,3)	12 (17,6)
Allgemeine Nährstoffe	51 (22,0)	37 (16,2)	12 (17,6)
Sonstige Arzneimittel für das Nervensystem	49 (21,1)	44 (19,2)	15 (22,1)
Präparate zur Behandlung von Wunden und Geschwüren	49 (21,1)	39 (17,0)	13 (19,1)
Blutstillungsmittel	44 (19,0)	27 (11,8)	10 (14,7)
Psychoanaleptika	44 (19,0)	29 (12,7)	13 (19,1)
Antiparkinsonmittel	41 (17,7)	26 (11,4)	10 (14,7)
Antimykotika zur dermatologischen Anwendung	40 (17,2)	26 (11,4)	7 (10,3)
Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes	39 (16,8)	27 (11,8)	10 (14,7)
Betablocker	36 (15,5)	33 (14,4)	10 (14,7)
Diagnostika	36 (15,5)	17 (7,4)	10 (14,7)
Kalziumkanalblocker	35 (15,1)	49 (21,4)	14 (20,6)
Antiprotozoenmittel	34 (14,7)	26 (11,4)	8 (11,8)
Muskelrelaxanzien	31 (13,4)	18 (7,9)	4 (5,9)
Antineoplastika	27 (11,6)	16 (7,0)	9 (13,2)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	27 (11,6)	19 (8,3)	4 (5,9)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	25 (10,8)	24 (10,5)	5 (7,4)
Endokrine Therapie	25 (10,8)	18 (7,9)	4 (5,9)
Antihypertensiva	24 (10,3)	15 (6,6)	5 (7,4)
Appetitanreger	23 (9,9)	13 (5,7)	5 (7,4)
Impfstoffe	22 (9,5)	13 (5,7)	3 (4,4)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	21 (9,1)	16 (7,0)	3 (4,4)
Schilddrüsenmedikamente	20 (8,6)	13 (5,7)	4 (5,9)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	17 (7,3)	5 (2,2)	4 (5,9)

Begleitmedikation	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	N (%)	N (%)	N (%)
Sonstige Arzneimittel für die Atemwege	17 (7,3)	8 (3,5)	4 (5,9)
Verdauungsmittel, einschließlich Enzyme	11 (4,7)	12 (5,2)	4 (5,9)
Arzneimittel gegen Gicht	9 (3,9)	7 (3,1)	4 (5,9)
Hypophysen- und Hypothalamushormone sowie deren Analoga	9 (3,9)	6 (2,6)	4 (5,9)

In dieser Tabelle werden nur die für das Dossier relevanten Studienarme dargestellt.

ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HNO: Hals-Nasen-Ohren; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set

Tabelle 4-15: Behandlungsdauer nach Regimen (Safety Analysis Set)

Behandlung in Wochen	N	MW (Sd)
EC+FOLFOX		
Dauer der Behandlung mit EC+FOLFOX	232	55,45 (35,41)
Cetuximab	232	53,81 (36,18)
Encorafenib	232	54,31 (36,21)
Fluorouracil	232	46,73 (34,14)
Folinsäure	232	46,53 (34,38)
Oxaliplatin	232	23,25 (15,96)
Kontrolle 1		
Dauer der Behandlung mit FOLFOX+/-Bevacizumab	115	27,03 (21,34)
Bevacizumab	97	27,35 (22,49)
Fluorouracil	115	27,01 (21,35)
Folinsäure	115	26,00 (19,71)
Oxaliplatin	115	19,17 (11,89)
Dauer der Behandlung mit FOLFOX	18	19,52 (13,60)
Fluorouracil	18	19,41 (13,67)
Folinsäure	18	17,80 (13,18)
Oxaliplatin	18	16,25 (8,31)
Dauer der Behandlung mit FOLFOX+Bevacizumab	97	28,42 (22,26)
Bevacizumab	97	27,35 (22,49)
Fluorouracil	97	28,42 (22,26)
Folinsäure	97	27,52 (20,39)
Oxaliplatin	97	19,71 (12,40)

Behandlung in Wochen	N	MW (Sd)
Dauer der Behandlung mit FOLFOXIRI+/-Bevacizumab	67	38,57 (27,29)
Bevacizumab	59	36,65 (27,57)
Fluorouracil	67	38,55 (27,29)
Irinotecan	67	35,01 (27,46)
Folinsäure	65	38,17 (27,62)
Oxaliplatin	67	23,67 (15,27)
Dauer der Behandlung mit FOLFOXIRI	8	35,57 (27,32)
Fluorouracil	8	35,57 (27,32)
Irinotecan	8	29,20 (28,59)
Folinsäure	7	33,08 (28,51)
Oxaliplatin	8	20,48 (8,49)
Dauer der Behandlung mit FOLFOXIRI+Bevacizumab	59	38,98 (27,49)
Bevacizumab	59	36,65 (27,57)
Fluorouracil	59	38,95 (27,50)
Irinotecan	59	35,80 (27,47)
Folinsäure	58	38,78 (27,70)
Oxaliplatin	59	24,10 (15,97)
Dauer der Behandlung mit CAPOX+/-Bevacizumab	47	29,32 (27,10)
Bevacizumab	41	30,62 (25,08)
Capecitabin	47	28,75 (27,14)
Oxaliplatin	47	17,65 (15,53)
Dauer der Behandlung mit CAPOX	6	7,88 (5,91)
Capecitabin	6	7,83 (5,90)
Oxaliplatin	6	7,43 (6,20)
Dauer der Behandlung mit CAPOX+Bevacizumab	41	32,46 (27,59)
Bevacizumab	41	30,62 (25,08)
Capecitabin	41	31,81 (27,71)
Oxaliplatin	41	19,15 (15,95)
Dauer der Behandlung mit allen Regimen	229	30,88 (24,83)
Kontrolle 2		
Dauer der Behandlung mit FOLFIRI+/-Bevacizumab	68	37,84 (27,95)
Bevacizumab	59	35,45 (28,45)
Fluorouracil	68	37,84 (27,95)
Irinotecan	68	36,65 (26,90)
Folinsäure	68	35,55 (28,20)

Behandlung in Wochen	N	MW (Sd)
Dauer der Behandlung mit FOLFIRI	9	24,14 (17,33)
Fluorouracil	9	24,14 (17,33)
Irinotecan	9	24,14 (17,33)
Folinsäure	9	24,14 (17,33)
Dauer der Behandlung mit FOLFIRI+Bevacizumab	59	39,93 (28,77)
Bevacizumab	59	35,45 (28,45)
Fluorouracil	59	39,93 (28,77)
Irinotecan	59	38,56 (27,68)
Folinsäure	59	37,29 (29,22)
Dauer der Behandlung mit allen Regimen	68	37,84 (27,95)

CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; Sd: Standardabweichung

Die tabellarische Darstellung der Beobachtungsdauern befindet sich in Anhang 4-G.

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

Die Studie BREAKWATER ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische und multinationale Phase-III-Studie bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit nachgewiesener

BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie. In der Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit der zulassungsrelevanten Kombination von Encorafenib mit Cetuximab und dem Chemotherapie-Regime mFOLFOX6[20] (Arm B, EC+FOLFOX) im Vergleich zu den Chemotherapie-Regimen mFOLFOX6[20] (FOLFOX), FOLFOXIRI, CAPOX (Arm C, Kontrolle 1) und FOLFIRI (Arm E, Kontrolle 2) optional jeweils in Kombination mit Bevacizumab untersucht.

Der Phase-III-Studie war ein Safety-Lead-in-Teil vorgeschaltet zur Untersuchung der Verträglichkeit des Chemotherapie-Backbones Oxaliplatin– als Teil der Kombinationstherapie mFOLFOX6 – und Irinotecan – als Teil der Kombinationstherapie FOLFIRI – jeweils in Kombination mit Encorafenib und Cetuximab. Die Phase-III-Studie selbst besteht aus einer Prescreening-Phase sowie einer Screening-Phase von maximal 28 Tagen vor der Randomisierung, einem dreiarmigen Phase 3-Teil (Arm A, Arm B, Arm C), in dem das Oxaliplatin-basierte Backbone (FOLFOX) untersucht wurde und einem zweiarmigen Kohorte 3-Teil (Arm D und Arm E), in dem das Irinotecan-basierte Backbone (FOLFIRI) untersucht wurde (siehe Abbildung 2). Zunächst wurden die Patienten für den Phase 3-Teil rekrutiert und randomisiert. Der Kohorte 3-Teil wurde auf Basis der Safety Lead-in (SLI)-Ergebnisse ergänzt und im Anschluss zu dem Phase 3-Teil rekrutiert und randomisiert.

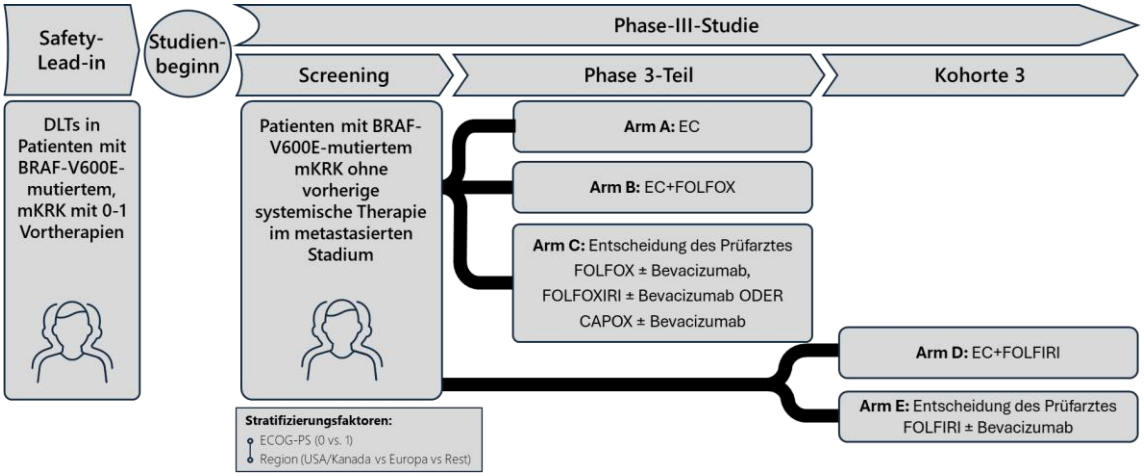


Abbildung 2: Studiendesign BREAKWATER
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; DLT: Häufigkeit dosislimitierende Toxizitäten; EC: Encorafenib+Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/ Irinotecan; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Im Phase 3-Teil wurden Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die Behandlungsarme A, B und C randomisiert. In Kohorte 3 wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme D und E randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral, computergestützt über ein

[20] Das in der BREAKWATER-Studie verwendete FOLFOX-Protokoll (mFOLFOX6) wird als aktuelles Standardprotokoll in der Versorgungspraxis angesehen (siehe auch Abschnitt Umsetzung der zVT).

interaktives Response-System (IRT) unter Verwendung einer blockstratifizierten Zufallssequenz. Die Stratifizierungsfaktoren für den Phase 3-Teil waren der ECOG-PS (0 vs. 1) und die geografische Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor für die Kohorte 3 war der ECOG-PS (0 vs. 1).

Arm A (EC ohne Chemotherapie) wurde nach einer Protokolländerung (Amendment 5) nicht weitergeführt und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. In Arm B (EC+FOLFOX) erhielten die Patienten Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Cetuximab 500 mg/m² i.v. alle zwei Wochen und das Chemotherapie-Regime mFOLFOX6 (5-Fluorouracil 400 mg/m² i.v. Bolus + 2.400 mg/m² i.v. Infusion über 46-48 Stunden, Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 400 mg/m², alle 2 Wochen).

Im Arm C erhielten die Patienten eine Standard-of-Care-Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes, bestehend aus FOLFOX, FOLFOXIRI oder CAPOX, jeweils mit oder ohne Bevacizumab (Kontrolle 1), entsprechend lokaler Praxis und klinischer Eignung. Die Wahl des Regimes erfolgte vor Randomisierung. Die Dosierung und das Schema entsprachen den jeweils zugelassenen Behandlungsstandards.

Im Arm D erhielten die Patienten Encorafenib in Kombination mit FOLFIRI. Diese Kombination ist nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebiets und daher für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Im Arm E erhielten die Patienten das Chemotherapie-Regime FOLFIRI bestehend aus Irinotecan, Folinsäure und 5-FU mit oder ohne Bevacizumab (Kontrolle 2), entsprechend lokaler Praxis und klinischer Eignung.

Weitere Einzelheiten zu den Interventionen sind in Tabelle 4-10 aufgeführt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Vergleiche EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 (präspezifiziert) und EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 (post hoc) herangezogen.

Die Behandlung wurde fortgesetzt, bis eines der vordefinierten Abbruchkriterien erfüllt war (z. B. Progression der Erkrankung, inakzeptable Toxizität, Tod, Rückzug der Einwilligung oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie). Die Behandlungsphase endet 28 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments, gefolgt von einer Nachbeobachtung alle 12 Wochen bis zum Tod oder Studienende.

Datenschnitte

ORR-Interimsanalyse (Phase 3-Teil)

Am 22.12.2023 erfolgte der erste Datenschnitt (Database Snapshot: 19.03.2024) des Phase 3-Teils der Studie BREAKWATER. Der Datenschnitt erfolgte zur primären Analyse des ORR, nach 112 Todesfällen.

PFS-Analyse+OS-Interimsanalyse (Phase 3-Teil)

Am 06.01.2025 erfolgte ein weiterer Datenschnitt (Database Snapshot: 27.01.2025) für den Phase 3-Teil der Studie BREAKWATER. Dieser Datenschnitt erfolgte nach 242 OS-

Ereignissen. Alle Ergebnisse für die Behandlungsarme EC+FOLFOX und Kontrolle 1 dieses Dossiers basieren auf diesem Datenschnitt.

ORR-Interimsanalyse (Kohorte 3-Teil)

Am 01.03.2025 erfolgte der erste Datenschnitt (Database Snapshot: 10.04.2025) der Kohorte 3 der Studie BREAKWATER. Dieser Datenschnitt erfolgte nach 27 Todesfällen. Es wurden ausschließlich OS, Tumoransprechen und Sicherheitsendpunkte ausgewertet.

PFS-Analyse+OS-Interimsanalyse (Kohorte 3-Teil)

Am 06.01.2026 erfolgte ein weiterer Datenschnitt (Database Snapshot: 27.01.2026) der Kohorte 3 der Studie BREAKWATER. Alle Ergebnisse der Kontrolle 2 dieses Dossiers basieren auf diesem Datenschnitt.

Damit werden für die beiden Studienteile jeweils die aktuellsten Daten als Basis für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

Studienpopulation

Demografie und allgemeine Baseline-Charakteristika

In der Studie BREAKWATER lag das mediane Alter in den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten drei Studienarmen bei etwa 60 Jahren (EC+FOLFOX: 60 Jahre; Kontrolle 1: 62 Jahre; Kontrolle 2: 61 Jahre). Das Geschlechterverhältnis der Patienten war nahezu gleich (weiblich - EC+FOLFOX: 47,9%; Kontrolle 1: 51,0%; Kontrolle 2: 52,7%) und die Patienten stammten mehrheitlich aus Europa oder Nordamerika (EC+FOLFOX: 52,5%; Kontrolle 1: 53,5%; Kontrolle 2: 68,9%). Die meisten Patienten waren weißer Abstammung (EC+FOLFOX: 59,7%; Kontrolle 1: 59,3%; Kontrolle 2: 66,2%); dabei war der Großteil der Patienten nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch (EC+FOLFOX: 79,2%; Kontrolle 1: 82,7%; Kontrolle 2: 86,5%). Im Hinblick auf die demografischen und allgemeinen Baseline-Charakteristika waren die Patientenpopulationen der drei Studienarme vergleichbar.

Zusätzliche Informationen zur Demografie und allgemeinen Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-11 dargestellt.

Krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika

Die Mehrheit der Patienten war bei Erstdiagnose im Stadium IV (EC+FOLFOX: 77,1%; Kontrolle 1: 76,5%; Kontrolle 2: 63,5%) und etwa die Hälfte der Patienten hatte eine vollständige Resektion des Primärtumors (EC+FOLFOX: 49,2%; Kontrolle 1: 45,3%; Kontrolle 2: 45,9%). Der BRAF-V600E-Mutationsstatus lag für nahezu alle eingeschlossenen Patienten vor (Zentrallabor: EC+FOLFOX: 95,8%, Kontrolle 1: 92,2%; Kontrolle 2: 83,8%; Lokal: EC+FOLFOX: 94,1%; Kontrolle 1: 90,1%; Kontrolle 2: 90,5%). Der Anteil von Patienten mit nicht verfügbarem Mutationsstatus war insgesamt gering; Er zeigte im Kontroll-Arm 2 für die Bestimmung im Zentrallabor einen leicht höheren Anteil (13,5%) im Vergleich zu den Armen EC+FOLFOX (2,5%) und Kontrolle 1 (6,6%). Da in der Studie BREAKWATER nur Patienten mit bestätigtem BRAF-V600E-Mutationsstatus (lokal/zentral) mit einer der Studieninterventionen behandelt wurden, haben diese Unterschiede keinen Einfluss auf die

Vergleichbarkeit der Behandlungsarme oder die Interpretation der Studienergebnisse. Etwa die Hälfte der Patientenpopulation hatte einen ECOG-PS von 0 (EC+FOLFOX: 54,2%; Kontrolle 1: 53,9%; Kontrolle 2: 55,4%) zu Baseline und wiesen somit einen guten Allgemeinzustand auf.

Unter den mit EC+FOLFOX behandelten Patienten hatten 61,9%, unter den mit Kontrolle 1 behandelten Patienten 59,7% und unter den mit Kontrolle 2 behandelten Patienten 51,4% einen Tumor der rechts lokalisiert war. In den drei Behandlungsarmen hatten etwa 50% der Patienten drei oder mehr betroffene Organe (EC+FOLFOX: 49,6%; Kontrolle 1: 47,7%; Kontrolle 2: 54,1%) und der Großteil der Patienten wies bereits bei Baseline Lebermetastasen auf (EC+FOLFOX-Arm: 62,3%, Kontroll-Arm 1: 65,8% und Kontroll-Arm 2: 62,2%).

Der Anteil an Patienten mit einem Tumormarker CEA >5 µg/L war sowohl in den Kontroll-Armen (Kontrolle 1: 67,1%; Kontrolle 2: 66,2%) als auch im EC+FOLFOX-Arm (70,8%) höher als der Anteil der Patienten mit ≤5 µg/L. Rund die Hälfte der Patienten in den drei Behandlungsarmen (EC+FOLFOX: 53,0%; Kontrolle 1: 48,6%; Kontrolle 2: 54,1%) wiesen für den Entzündungsmarker CRP einen Wert ≤10 µg/L auf.

Weitere Informationen zur krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika sind in Tabelle 4-11 dargestellt.

Patientendisposition

In der Studie BREAKWATER brachen 71,6% der Patienten unter EC+FOLFOX, 93,4% der Patienten unter Kontrolle 1 und 90,5% der Patienten unter Kontrolle 2 die Behandlung ab. Der Hauptgrund war über alle drei Studienarme hinweg eine Krankheitsprogression. Im EC+FOLFOX-Arm brachen 42,8% der Patienten die Studienmedikation aufgrund eines Krankheitsprogresses ab, während in Kontrolle 1 48,6% der Patienten die Studienmedikation aufgrund eines Krankheitsprogresses abbrachen. Der zweithäufigste Grund war der Patientenwunsch (EC+FOLFOX: 7,2%; Kontrolle 1: 15,2%; Kontrolle 2: 10,8%). Weitere Abbruchgründe wie UE und Tod traten in den drei Studienarmen jeweils bei weniger als 15% der Patienten während der Behandlungsphase auf.

Weitere Informationen zur Patientendisposition sind in Tabelle 4-12 dargestellt.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Im Interventionsarm EC+FOLFOX erhielten 232 Patienten Cetuximab und Encorafenib über eine mittlere Dauer von 53,81 Wochen bzw. 54,31 Wochen. Die mittlere Behandlungsdauer mit Fluorouracil betrug 46,73 Wochen, mit Folinsäure 46,53 Wochen und mit Oxaliplatin 23,25 Wochen. Die mittlere Dauer der Behandlung über alle eingesetzten Regime hinweg lag im Interventionsarm bei 55,45 Wochen, in Kontrolle 1 bei 30,88 Wochen und in Kontrolle 2 bei 37,84 Wochen. Weitere Details zu den Behandlungsdauern sind Tabelle 4-15 und dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben der Patienten unter EC+FOLFOX war im Mittel 17,73 Monate, unter Kontrolle 1 im Mittel 13,91 Monate und unter Kontrolle 2

im Mittel 14,01 Monate. Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt PFS war mit im Mittel 10,76 Monaten im EC+FOLFOX-Arm, 6,28 Monaten im Kontroll-Arm 1 und 7,15 Monaten im Kontroll-Arm 2 kürzer. Die Beobachtungsdauern der patientenberichteten Endpunkte lagen etwa bei einem halben bis dreiviertel Jahr und bei den Sicherheitsendpunkten zwischen 7 und 13 Monaten (EC+FOLFOX: 13,41 Monate; Kontrolle 1 7,57 Monate; Kontrolle 2: 9,10 Monate). Weitere Details zu den Beobachtungsdauern sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Begleitmedikation

In der Studie BREAKWATER bekamen im EC+FOLFOX-Arm 232 von 232 Patienten (100%) und im Kontroll-Arm 1 229 von 229 Patienten (100,0%) und in Kontroll-Arm 2 68 von 68 Patienten (100,0%) eine Begleitmedikation verabreicht (siehe Tabelle 4-14). Begleitmedikationen, die im EC+FOLFOX-Arm häufiger gegeben wurden, dienen der Reduktion typischer Nebenwirkungen. Es zeigen sich Unterschiede bei der Gabe juckreizstillender und antibakterieller Medikamente sowie hinsichtlich der Antihistaminika-Gabe. Dies lässt sich sehr wahrscheinlich durch die bekannte Hauttoxizität und damit verbundenen Prämedikation (Antihistaminika) bzw. Behandlung von Hautausschlägen und Sekundärinfektionen verursacht durch die Cetuximab-Komponente der Therapie erklären [37]. Zudem erhielten Patienten in der Kontrolle 2 häufiger Arzneimittel zur Behandlung funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen. Dies lässt sich durch das bekannte Nebenwirkungsprofil der Irinotecan-Komponente erklären. Unter deren Behandlung es, teils verzögert, zu einer ausgeprägten Diarrhö kommen kann, so dass eine symptomatische Behandlung erforderlich wird [38].

Informationen zu ersten nachfolgenden Antitumor-Therapien und alle nachfolgenden Antitumor-Therapien sind in Anhang 4-G zu finden.

Vergleichbarkeit der Studienarme

Für die Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX werden sowohl die Daten aus dem Phase 3-Teil als auch die Daten aus der Kohorte 3 der Studie BREAKWATER herangezogen. Beide Studienteile stammen aus derselben Studie und basieren somit auf einem identischen Studiendesign sowie vergleichbaren Rahmenbedingungen. Unterschiede zwischen den beiden Studienteilen ergeben sich ausschließlich im Hinblick auf die verwendeten Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung. Diese Abweichung ist primär auf die unterschiedliche Anzahl eingeschlossener Patienten zurückzuführen. Aufgrund der geringeren Patientenzahl in Kohorte 3 war eine Randomisierung mit einer entsprechend reduzierten Anzahl an Stratifizierungsfaktoren erforderlich.

Im Phase 3-Teil der Studie BREAKWATER erfolgte die Randomisierung stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und die geografische Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt). Der Stratifizierungsfaktor für die Kohorte 3 war der ECOG-PS (0 vs. 1). In der Studie stammten die Patienten insgesamt mehrheitlich aus Europa oder Nordamerika. Es zeigte sich eine leicht höhere Anzahl an Patienten aus Europa oder Nordamerika in Kontrolle 2. Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass FOLFIRI im asiatischen Raum weniger zur Anwendung

kommt. Es ergeben sich daraus jedoch keine Hinweise auf relevante Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit der untersuchten Behandlung.

Da es sich bei dem Phase 3-Teil als auch bei der Kohorte 3 um Bestandteile derselben Studie handelt, galten identische Ein- und Ausschlusskriterien. Die Durchführung der beiden Studienteile erfolgte in kurzem zeitlichen Abstand. Die wesentlichen krankheitsspezifischen Charakteristika, wie die Anzahl der betroffenen Organe, das Vorhandensein von Lebermetastasen und dem ECOG-PS zu Baseline waren zwischen den drei Studienarmen weitestgehend vergleichbar.

Unterschiedliche Verteilungen mit einem Unterschied von jeweils etwa 10% zeigten sich im Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 in der Lokalisation des Tumors und dem Krankheitsstadium bei Erstdiagnose. Obwohl die Primärtumor-Lokalisation beim KRK die Prognose und damit die Therapieentscheidungen nachweislich beeinflusst [27-29, 39] wird aktuell davon ausgegangen, dass speziell bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit mKRK und mit einer BRAF-V600E-Mutation die Tumorbiologie (bzw. die vorliegende Tumormutation BRAF-V600E) einen stärkeren prognostischen Einfluss ausübt. Hinsichtlich des Merkmals des Krankheitsstadiums bei Erstdiagnose muss berücksichtigt werden, dass primär nicht dieses, sondern das Stadium zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses relevant ist; es zeigten sich teilweise erhebliche Zeitintervalle zwischen Erstdiagnose und Studieneinschluss. Der Zustand des Patienten bzw. das Tumorstadium zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses wird daher nur eingeschränkt durch das bei Erstdiagnose dokumentierte Krankheitsstadium widergespiegelt. Ein wesentlicher Einfluss dieser Unterschiede auf die Studienergebnisse ist daher nicht zu erwarten. Da die anderen wesentlichen krankheitsspezifischen Charakteristika nur gering voneinander abwichen, wird dennoch von einer für die Nutzenbewertung hinreichenden Vergleichbarkeit für den Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 ausgegangen.

Für den Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 zeigten sich in den krankheitsspezifischen Charakteristika keine Unterschiede von 10% oder mehr. Insgesamt wird bezüglich der krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika daher von einer guten Vergleichbarkeit für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 ausgegangen.

Auch in Hinblick auf die Patientendisposition sowie die Beobachtungs- und Behandlungsdauern zeigten sich die erwarteten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In den Kontroll-Armen brachen insgesamt mehr Patienten die Behandlung ab und wiesen kürzere Behandlungs- und Beobachtungsdauern auf. Das lässt sich damit erklären, dass Patienten im EC+FOLFOX-Arm ein deutlich längeres Gesamtüberleben aufwiesen und die Krankheitsprogression – als häufigster primärer Grund für einen Therapieabbruch – entsprechend später eintrat. Hinsichtlich der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben unterscheiden sich die beiden Kontroll-Arme nur geringfügig, der mittlere Unterschied beträgt 0,1 Monate. Auch für die weiteren Endpunkte zeigen sich vergleichbare Beobachtungsdauern. Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Patientendisposition sowie den Beobachtungs- und Behandlungsdauern eine gute Vergleichbarkeit der beiden Kontrollen.

Die beobachteten Unterschiede in der Begleitmedikation lassen sich durch die bekannten Nebenwirkungsprofile der einzelnen Therapiekomponenten erklären.

Umsetzung der zVT

Im Rahmen der Aktualisierung der Leitlinien zum KRK wurde – basierend auf den Ergebnissen der Studie BREAKWATER – EC+FOLFOX für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer BRAF-V600E-Mutation als neuer zielgerichteter Standard aufgenommen [27-29]. Zuvor galt die optimale Erstlinientherapie bei BRAF-Mutation laut S3-Leitlinie als unklar und es wurden eine Chemotherapie-Doublette±Bevacizumab oder eine Triplette±Bevacizumab empfohlen [40]. Aus diesen Gründen hat der G-BA als zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl dieser Therapieoptionen im Rahmen des Beratungsgesprächs bestimmt [3].

In der Studie BREAKWATER kamen alle vom G-BA benannten Chemotherapie-Regime (FOLFOX, CAPOX, FOLFOXIRI und FOLFIRI) zum Einsatz, jeweils ±Bevacizumab. Bei den in der Studie eingesetzten Therapieschemata handelt es sich um etablierte Standardprotokolle für die Erstlinienbehandlung des mKRK (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.3). Für FOLFOX stehen neben dem in der Studie BREAKWATER verwendeten mFOLFOX6-Schema in der Literatur weitere Protokolle zur Verfügung wie beispielsweise das FOLFOX4- oder das nicht modifizierte FOLFOX6-Schema. Eine Auswertung der American Society of Clinical Oncology aus dem Jahr 2021 zeigt, dass von 3.137 Patienten 2.937 Patienten mit dem mFOLFOX6-Schema behandelt wurden gegenüber 152 Behandlungen mit FOLFOX6 und 48 Behandlungen mit FOLFOX4 [41]. Daher kann das in der BREAKWATER-Studie verwendete FOLFOX-Protokoll (mFOLFOX6) als aktuelles Standardprotokoll in der Versorgungspraxis angesehen werden.

Vor Randomisierung mussten die Studienärzte festlegen, welche der Therapieoptionen (FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX) der jeweilige Patient im Fall der Randomisierung in den Arm C (Kontrolle 1) erhalten sollte. Für den Kontroll-Arm E der Kohorte 3 (Kontrolle 2) wird davon ausgegangen, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, für die FOLFIRI die optimale Therapie darstellt. Die korrekte Umsetzung der zVT ist damit erfüllt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag

Die Studie bildet die laut Fachinformation relevante Zielpopulation erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie ab. Bei der multizentrischen Studie BREAKWATER sind acht deutsche Studienzentren (Phase 3-Teil+Kohorte 3-Teil) beteiligt, knapp die Hälfte aller teilnehmenden Zentren befindet sich in Europa. Der medizinische Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrzahl der Patienten der Studie BREAKWATER behandelt wird (überwiegend in Europa und Nordamerika), ist mit dem in Deutschland vergleichbar. Mit einem mehrheitlichen Anteil von Patienten kaukasischer Abstammung in den für dieses Dossier relevanten Armen ist die Patientenpopulation gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. In die dossierrelevanten Studienarme wurden Männer und Frauen gleichverteilt eingeschlossen. Dies spiegelt die Situation in der deutschen Bevölkerung wider [42].

Darmkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters; so beträgt das mittlere Erkrankungsalter gemäß Robert Koch-Institut (RKI) 2023 in Deutschland bei Männern 71 Jahre, bei Frauen 75 Jahre [42]. Die Angaben schließen Patienten in früheren Krankheitsstadien und Patienten, die nicht für eine intensive Therapie geeignet sind, mit ein. Gemäß S3-Leitlinie wird bezüglich des therapeutischen Vorgehens beim mKRK empfohlen im ersten Schritt den Patienten gemäß seinem Allgemeinzustand und der Eignung für eine intensive Therapie zu beurteilen [29]. In der vorliegenden Studie BREAKWATER waren insgesamt Patienten eingeschlossen, die für eine intensive Therapie geeignet waren und somit fittere Patienten, wodurch sich das mittlere Alter der Patienten von 58,0 Jahren im EC+FOLFOX-Arm bzw. 59,4 und 59,5 Jahren in den Kontroll-Armen erklären ließen. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation der Studie BREAKWATER auch hinsichtlich des Alters prinzipiell den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt.

Zusammenfassend betrachtet ist somit die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BREAKWATER auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	ja	ja	nein	nein	ja	nein	hoch
EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Studie BREAKWATER ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und zentralisiert mittels eines IRT, wodurch gewährleistet ist, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Es wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Der Einfluss des offenen Studiendesigns auf das Verzerrungspotenzial wird auf Endpunktebene untersucht. Um eine unabhängige Bewertung der Ergebnisse sicherzustellen, wurde das Tumoransprechen durch ein BICR ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden. Für die Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX werden die Daten aus dem Phase 3-Teil sowie die Daten des Kohorte 3-Teils herangezogen (ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Im Phase 3-Teil wurden die Patienten 1:1:1 auf die Behandlungsarme A bis C randomisiert. Anschließend erfolgte die Randomisierung der Patienten für Kohorte 3 1:1 auf die Behandlungsarme D und E. Für die Nutzenbewertung bildet sowohl der präspezifizierte Vergleich der Behandlungsarme EC+FOLFOX (Arm B) vs. Kontrolle 1 (Arm C) sowie der post hoc definierte Vergleich der Behandlungsarme EC+FOLFOX (Arm B) vs. Kontrolle 2 (Arm E) die Basis. Für den Vergleich gegenüber Kontrolle 1 wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 in der Studie BREAKWATER als niedrig eingestuft. Der Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 basiert auf Behandlungsarmen aus dem Phase 3-Teil und dem Kohorte 3-Teil. Der für die Nutzenbewertung unverzichtbare jedoch post hoc definierte Vergleich führt zu Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 in der Studie BREAKWATER als hoch eingestuft.

Eine detaillierte Beschreibung ist Abschnitt 4.4.1 zu entnehmen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nutzendimension	**Endpunkt**	**Studie BREAKWATER**
Mortalität	OS	ja
Morbidität/Symptomatik	Tumoransprechen[a]	ja
	EQ-5D VAS	ja
	PGIC, PGIS	ja
	EORTC QLQ-C30	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	ja
Verträglichkeit	UE	ja

a: PFS, ORR, DOR

DOR: Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

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

- Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-18: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
BREAKWATER	OS ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund. **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse der Zeit ab Randomisierung bis zum Tod aus jeglichem Grund durchgeführt. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben waren, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. OS wird in Monaten berichtet. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven (einschließlich Patientenzahlen unter Risiko und Zensierungszahlen) dargestellt. Dabei basieren die Konfidenzintervalle für Mediane auf der Brookmeyer-Crowley-Methode [43]. **Population** Die Analyse des Endpunkts OS basiert auf dem FAS. **Datenschnitte** Phase 3-Teil: 06.01.2025 Kohorte 3-Teil: 06.01.2026
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben 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
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Endpunkterhebenden waren in der Studie BREAKWATER nicht verblindet. Trotz der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial hier als gering einzuschätzen, da die Erhebung des OS unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt OS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist in dem Vergleich gegenüber Kontrolle 1 als niedrig einzustufen.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
OS	94/236 (39,8)	30,29 [21,68; N.E.]	148/243 (60,9)	15,15 [13,70; 17,71]	**0,49 [0,38; 0,63]; <0,0001**
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
OS	94/236 (39,8)	30,29 [21,68; N.E.]	35/74 (47,3)	20,30 [13,21; N.E.]	**0,59 [0,39; 0,87]; 0,0072**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; OS: Gesamtüberleben

Im EC+FOLFOX-Arm betrug das mediane Überleben 30,29 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 15,15 Monate und in Kontroll-Arm 2 waren es 20,30 Monate. Damit wurde das mediane OS im EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 um 15,14 Monate verlängert und im Vergleich zu Kontroll-Arm 2 um 9,99 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den EC+FOLFOX-Arm sowohl im Vergleich zu Kontrolle 1 (HR [95%-KI]: 0,49 [0,38; 0,63]; p<0,0001) als auch im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]; p=0,0072). Somit konnte eine Risikoreduktion von 51% durch EC+FOLFOX gegenüber der Kontrolle 1 und von 41% gegenüber der Kontrolle 2 erreicht werden. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt.

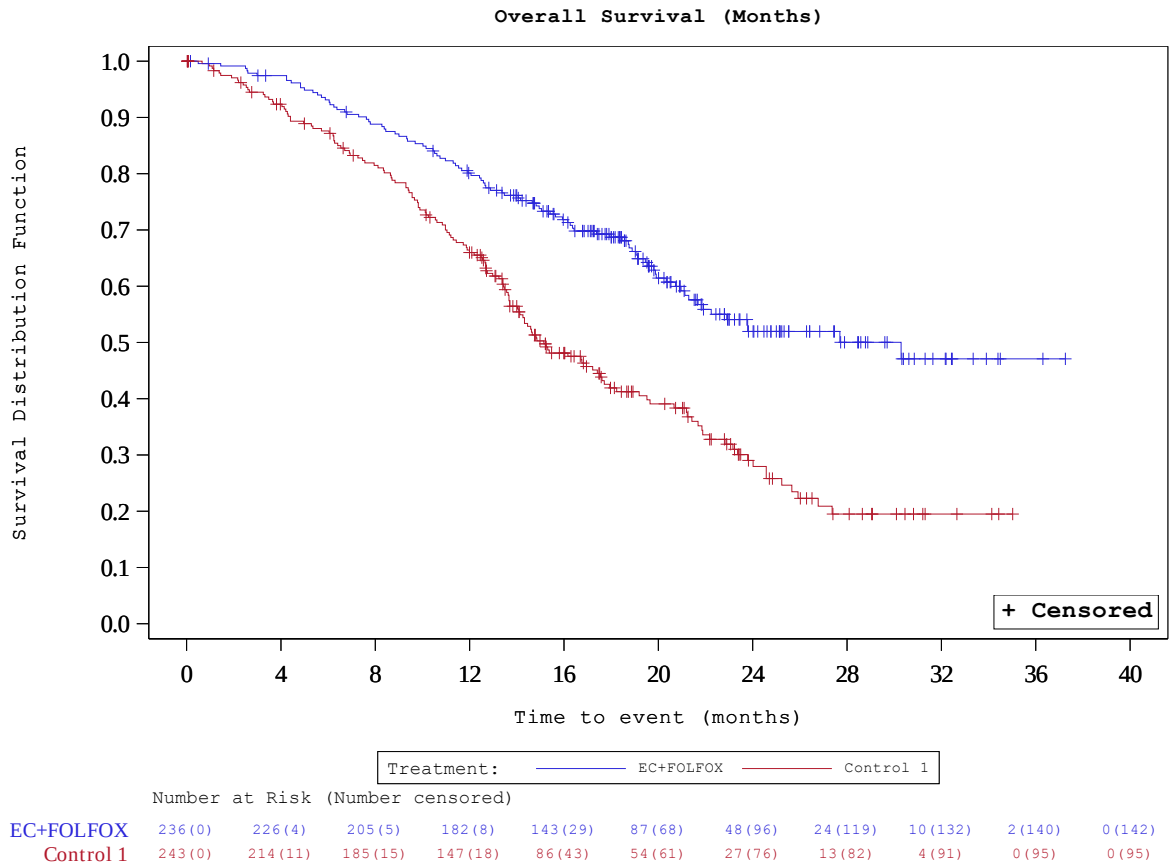


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)
EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

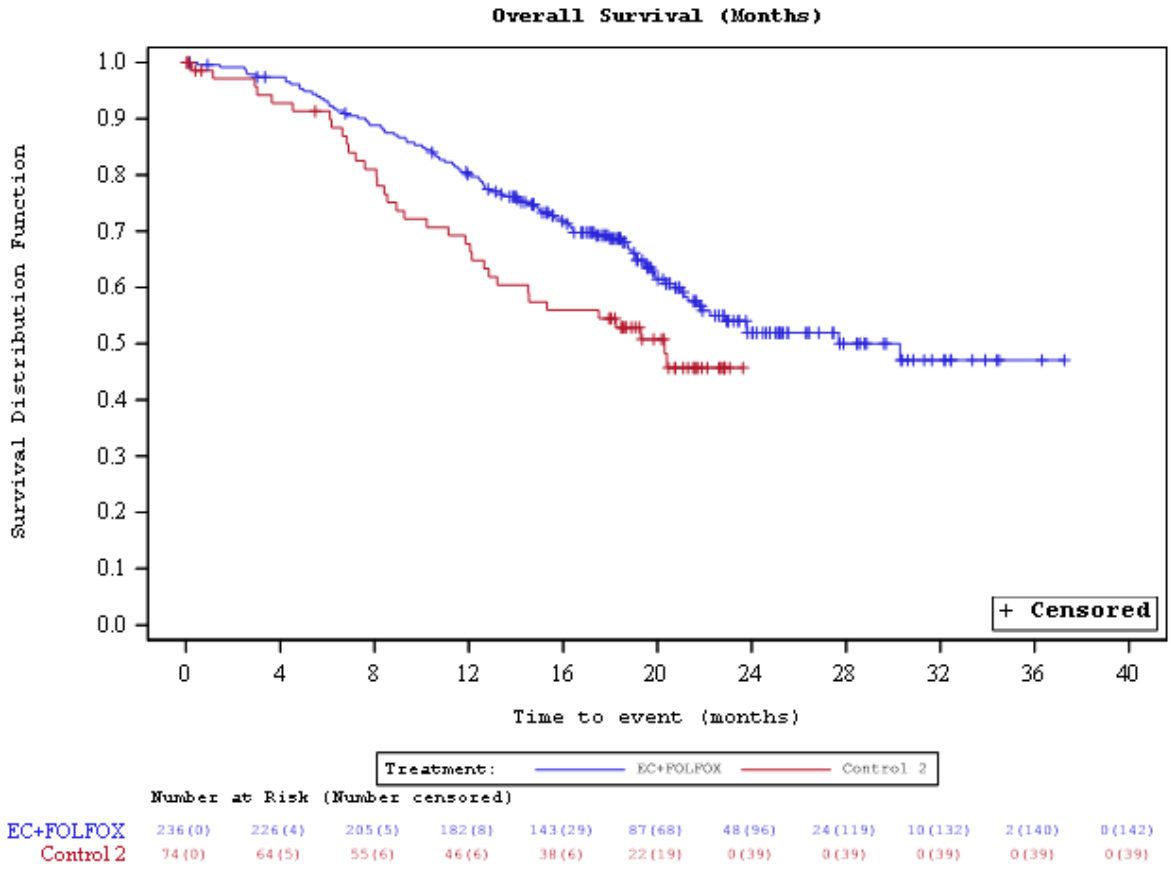


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)
EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt OS ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.2 Tumoransprechen – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Tumoransprechens

Studie	Operationalisierung
BREAKWATER	Das Tumoransprechen wird operationalisiert über die Endpunkte PFS, ORR und DOR. **<u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u>** PFS ist ein primärer Endpunkt und ist definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund, je nachdem welches Ereignis früher eintritt. **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse der Zeit ab Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression oder bis zum Tod aus jeglichem Grund durchgeführt. Die Tumorbewertung erfolgt durch das BICR. Die PFS-Ereigniszeit wird in Monaten berichtet. Teilnehmer ohne Ereignis oder mit einem Ereignis mehr als 12 Wochen (in den ersten 18 Monaten nach der Randomisierung) oder 16 Wochen (nach den ersten 18 Monaten nach der Randomisierung) nach der letzten adäquaten Tumorbeurteilung, bei der keine Progression dokumentiert wurde, werden zum Datum der letzten adäquaten Tumorbeurteilung, bei der keine Progression dokumentiert wurde, zensiert. Ebenfalls zensiert werden Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis aufwiesen und am Leben waren, aber eine Folgetherapie begonnen haben (Zensierungszeit ist dann der Tag der letzten adäquaten Tumoruntersuchung, bei der vor Beginn der antineoplastischen Folgetherapie kein Fortschreiten dokumentiert wurde). Teilnehmer ohne Tumorbefund zu Studienbeginn (einschließlich Teilnehmer mit unzureichendem Befund zu Studienbeginn) oder ohne ausreichende Tumorbefunde innerhalb von 12 Wochen nach dem Datum der Randomisierung werden am Tag der Randomisierung zensiert, es sei denn, der Teilnehmer verstirbt innerhalb von 12 Wochen nach der Randomisierung. In diesem Fall gilt der Tod als Ereignis am Tag des Todes. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dabei basieren die Konfidenzintervalle für Mediane auf der Brookmeyer-Crowley-Methode [43]. **<u>Gesamtansprechrate (ORR)</u>** Die ORR ist neben dem PFS ein weiterer primärer Endpunkt der Studie BREAKWATER und ist definiert als Anteil der Patienten, deren BOR ein CR oder PR ist. Als BOR wird das beste Ansprechen zwischen der Randomisierung und einer möglichen dokumentierten

Studie	Operationalisierung
	Krankheitsprogression, dem Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie oder dem Tod definiert. Das Tumoransprechen wurde gemäß RECIST v1.1 erhoben. Nur Tumorbewertungen, die vor Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie und spätestens 30 Tage nach der letzten Dosis durchgeführt wurden, werden bei der Beurteilung des BOR berücksichtigt. Es werden zwei mögliche Auswertungen zu BOR berücksichtigt, eine für bestätigtes Ansprechen und eine für bestätigtes + nicht bestätigtes Ansprechen. Die Bestätigung des Ansprechens erfolgt frühestens 4 Wochen nach der ersten Dokumentation der CR oder PR. Das BOR wird für jeden Patienten nach den folgenden Kriterien bestimmt: • CR: o Für die Auswertung „bestätigte CR“: Mindestens zwei Erhebungen des CR (im Abstand von ≥4 Wochen) vor Progress oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie. o Für die Auswertung „nicht bestätigte CR“: Eine Erhebung des CR vor Progress. • PR: o Für die Auswertung „bestätigte PR“: Mindestens zwei Erhebungen des PR oder besser (im Abstand von ≥4 Wochen) vor Progress (und nicht eingestuft als CR) oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie. o Für die Auswertung „nicht bestätigte PR“: Eine Erhebung des PR vor Progress. • SD (nur zutreffend bei Patienten mit messbarer Erkrankung/Läsion zu Baseline): Mindestens eine Einschätzung als SD (oder besser) ≥6 Wochen nach Randomisierung/Beginn der Behandlung (und nicht eingestuft als CR oder PR) und vor Progression oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie. • Nicht-CR/Nicht-PD (nur zutreffend bei Patienten, die zu Baseline nur an einer Nicht-Zielerkrankung litten): Mindestens eine Einschätzung als Ncht-CR/Nicht-PD (oder besser) nach Randomisierung/Beginn der Behandlung und vor einem Progress (und nicht eingestuft als CR oder PR) Progression oder Beginn einer antineoplastischen Folgetherapie. • PD: Krankheitsprogression ≤12 Wochen nach Randomisierung/Beginn der Behandlung (und nicht eingestuft als CR, PR oder SD). • Nicht auswertbar (NE) = alle anderen Fälle, einschließlich keiner Anzeichen einer Erkrankung zu Beginn der Studie (d. h. nicht eingestuft als CR oder PR und kein Vorliegen einer stabilen Erkrankung nach mindestens 6 Wochen oder früher Progress innerhalb der ersten 9 Wochen). Patienten mit einer ersten Tumorbeurteilung nach der Randomisierung, aber vor Behandlungsbeginn, werden der Kategorie „nicht auswertbar“ zugeordnet. **Statistische Analysen** Als Effektschätzer werden RR, OR, und RD (Inzidenzanalyse) zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds herangezogen. Der Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen erfolgte mittels der stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-Methode (mit zugehörigem 95%-KI) unter Berücksichtigung der bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren (ECOG-PS, Region). **<u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u>** Die DOR ist definiert als die Zeit ab dem ersten radiografischen Nachweis eines Ansprechens (CR oder PR) bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD oder bis zum Tod. Die DOR wird nur für Patienten mit Ansprechen berechnet und in Monaten berichtet. Für Patienten, die zum Datenschnitt keine Krankheitsprogression aufwiesen und nicht verstorben sind, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung

Studie	Operationalisierung
	vor dem Datenschnitt oder zum Zeitpunkt des Starts einer antineoplastischen Folgetherapie bei mKRK zensiert. Es gelten dieselben Zensierungsregeln wie für das PFS. **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse für den Endpunkt DOR durchgeführt. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI basierend auf dem Wald-Test dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dabei basieren die Konfidenzintervalle für Mediane auf der Brookmeyer-Crowley-Methode [43]. **Population** Die Analyse der Endpunkte PFS und ORR basiert auf dem FAS, die Analyse der DOR basiert auf allen Patienten des FAS, die ein Ansprechen hatten. **Datenschnitte** Phase 3-Teil: 06.01.2025 Kohorte 3-Teil: 06.01.2026
BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; BOR: Bestes Gesamtansprechen; CR: Vollständiges Ansprechen; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; PD: Progrediente Erkrankung; PFS: Progressionsfreies Überleben; PR: Partielles Ansprechen; RD: Risikodifferenz; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RR: Relatives Risiko; SD: Stabile Erkrankung; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Tumoransprechen 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
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	ja[a]	ja	ja	Ja	niedrig
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	ja[a]	ja	ja	Ja	hoch

a: Die Analyse basiert auf der Bewertung eines BICR.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-22 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die primäre Analyse des Tumoransprechens erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein BICR. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt Tumoransprechen erfolgte für das PFS und die ORR auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Die DOR wird ergänzend zur ORR betrachtet und wurde basierend auf allen Patienten des FAS, die ein Ansprechen aufwiesen, ausgewertet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für das Tumoransprechen ist in dem Vergleich gegenüber Kontrolle 1 als niedrig einzustufen.

Das Verzerrungspotenzial für das Tumoransprechen ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

4.3.1.3.1.2.1 Tumoransprechen – Progressionsfreies Überleben

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben nach BICR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
PFS (BICR)	122/236 (51,7)	12,85 [11,17; 15,93]	132/243 (54,3)	7,13 [6,80; 8,54]	**0,53 [0,41; 0,68]; <0,0001**
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
PFS (BICR)	122/236 (51,7)	12,85 [11,17; 15,93]	42/74 (56,8)	8,31 [6,90; 9,82]	**0,52 [0,36; 0,75]; 0,0003**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Das mediane PFS nach BICR unter EC+FOLFOX betrug 12,85 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 7,13 Monate und im Kontroll-Arm 2 waren es 8,31 Monate. Damit wurde das mediane PFS im EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 um 5,72 Monate verlängert und im Vergleich zu Kontroll-Arm 2 um 4,54 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl für den EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 (HR [95%-KI]: 0,53 [0,41; 0,68]; p<0,0001) als auch im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 (HR [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,75]; p=0,0003). Somit konnte eine Risikoreduktion von 47% durch EC+FOLFOX gegenüber der Kontrolle 1 und von 48% gegenüber Kontrolle 2 erreicht werden. Die Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

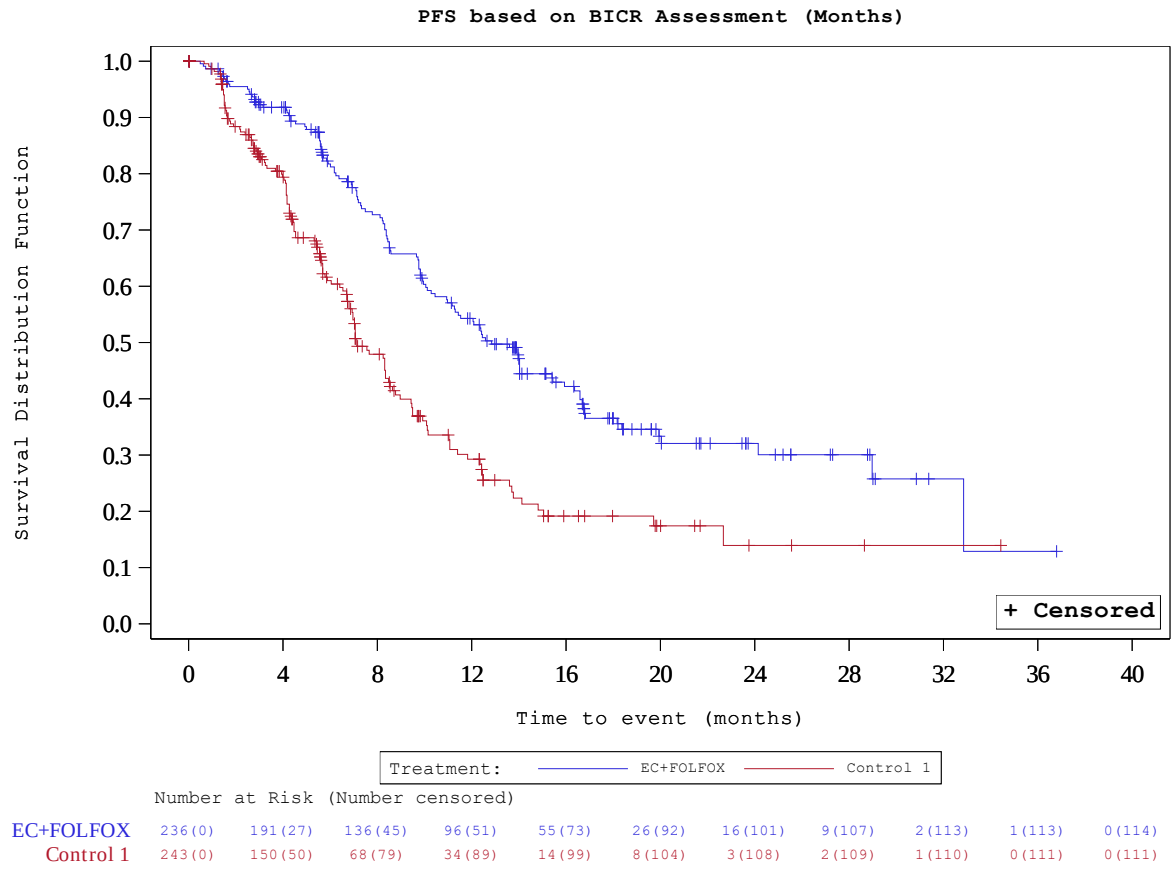


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (BICR) (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

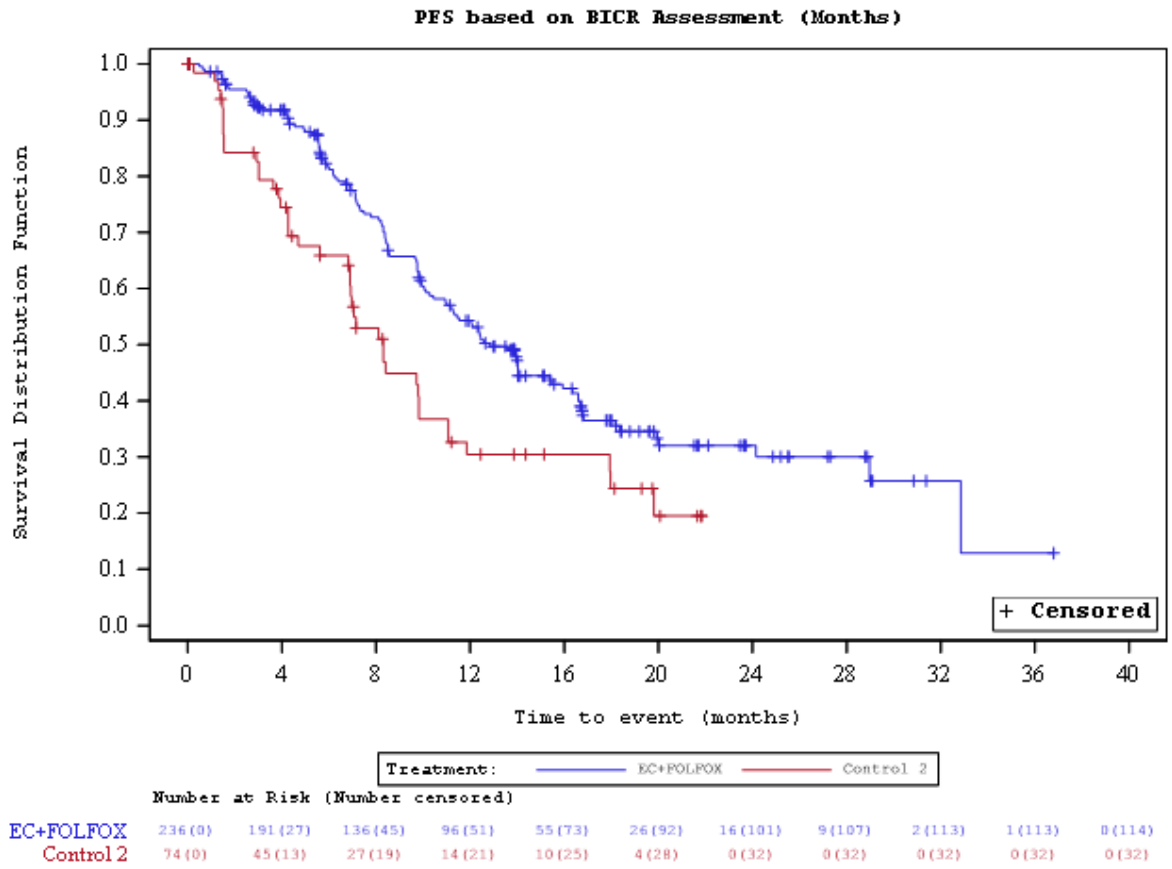


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben (BICR) (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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.

4.3.1.3.1.2.2 Tumoransprechen - Gesamtansprechrate

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für die Gesamtansprechrate aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX	Kontrolle	Behandlungs-unterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	**Patienten mit Ereignis n/N (%)**	**RR [95%-KI]; p-Wert OR [95%-KI]; p-Wert RD [95%-KI]; p-Wert**
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1			
ORR (BICR)	155/236 (65,7)	91/243 (37,4)	**1,70 [1,41; 2,05]; <0,0001 3,17 [2,17; 4,62]; <0,0001 28,00 [19,40; 36,61]; <0,0001**
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2			
ORR (BICR)	155/236 (65,7)	30/74 (40,5)	**1,51 [1,14; 2,01]; 0,0040 2,88 [1,65; 5,04]; 0,0002 26,07 [13,46; 38,68]; <0,0001**

RR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) sind im Fettdruck dargestellt.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts wiesen 155 Patienten (66%) im EC+FOLFOX-Arm, 91 Patienten (37%) im Kontroll-Arm 1 und 30 Patienten (41%) im Kontroll-Arm 2 ein Ansprechen gemäß BICR auf. Hinsichtlich der ORR zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX sowohl im Vergleich zur Kontrolle 1 (RR [95%-KI]: 1,70 [1,41; 2,05]; p<0,0001) als auch im Vergleich zur Kontrolle 2 (RR [95%-KI]: 1,51 [1,14; 2,01]; p=0,0040).

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.

4.3.1.3.1.2.3 Tumoransprechen - Dauer des Ansprechens

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für die Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Ansprechen])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
DOR (BICR)	74/155 (47,7)	13,90 [10,91; 18,46]	38/91 (41,8)	10,84 [7,62; 13,37]	0,73 [0,49; 1,10]; 0,1344
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
DOR (BICR)	74/155 (47,7)	13,90 [10,91; 18,46]	14/30 (46,7)	12,42 [8,25; N.E.]	0,70 [0,39; 1,27]; 0,2440

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; DOR: Dauer des Ansprechens; EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die Analyse der DOR basiert auf allen Patienten des FAS, die ein Ansprechen aufweisen. Bei Betrachtung der Analyse nach BICR wiesen im EC+FOLFOX-Arm 155 Patienten ein Ansprechen auf, im Kontroll-Arm 1 waren es 91 Patienten und im Kontroll-Arm 2 waren es 30 Patienten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane DOR unter EC+FOLFOX 13,90 Monate, 10,84 Monate unter Kontrolle 1 und 12,42 Monate unter Kontrolle 2. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurven sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die

Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt Tumoransprechen ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitszustand – EQ-5D VAS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-26: Operationalisierung der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
BREAKWATER	Der EQ-5D (Version 4.0) ist ein allgemein anerkanntes standardisiertes Messinstrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes von Patienten. Im Folgenden wird nur die VAS des EQ-5D dargestellt, da nur dieser Teil vom G-BA für die frühe Nutzenbewertung anerkannt wird. Die EQ-5D VAS ist eine vertikale Skala, mittels derer die Patienten ihren Gesundheitszustand von 0 bis 100 beurteilen, wobei ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Der Bezugszeitraum umfasst dabei den aktuellen Tag. **Erhebungszeitpunkte** Der Fragebogen sollte zu Baseline, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus, zum Ende der Behandlung und zum 30-Tage-Follow-up (jeweils innerhalb von ± 3 Tagen) ausgefüllt werden. **Statistische Analysen** Die EQ-5D VAS-Verbesserung wurde definiert als Anstieg des EQ-VAS-Werts ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Die EQ-5D VAS-Verschlechterung wurde definiert als Verringerung des EQ-VAS-Werts ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Es werden ausschließlich Patienten aus dem FAS berücksichtigt, die eine Baseline-Erhebung (letzte EQ-5D-Erhebung vor oder zum Zeitpunkt der ersten Dosis) sowie mindestens eine PRO-Erhebung nach Baseline hatten. Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Verbesserung oder Verschlechterung beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der EQ-5D VAS zensiert. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) berück-sichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden

Studie	Operationalisierung
	mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dabei basieren die Konfidenzintervalle für Mediane auf der Brookmeyer-Crowley-Methode [43]. Die Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm ist definiert als Anteil der Patienten, für die die EQ-5D VAS zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl an Patienten unter Beobachtung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt mit vorgesehener Fragebogen-Erhebung (innerhalb eines Visitenfensters von ± 3 Tagen für Behandlungsvisiten), zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Die Baseline-Werte sowie eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf und grafische Darstellung des Fragebogens sind im Anhang 4-G zu finden. **Population** Die Analyse des Endpunkts EQ-5D VAS basiert auf dem FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung] **Datenschnitt** Phase 3-Teil: 06.01.2025 Kohorte 3-Teil: 06.01.2026
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; EU: Europäische Union; FAS: Full-Analysis-Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; PRO: Patient-Reported Outcome; USA: Vereinigte Staaten von Amerika; VAS: Visuelle Analogskala	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS 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
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch

EC: Encorafenib+Cetuximab; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-27 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte auf dem FAS unter Ausschluss von Patienten ohne Baseline-Erhebung und ohne mindestens einer Post-Baseline-Erhebung. Bis einschließlich Woche 206 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 80% erreicht werden, sofern zu den jeweiligen Zeitpunkten noch Patienten mit bestehendem Risiko vorhanden waren (siehe Tabelle 4-28). Die Rückläufe sind in den drei Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da es sich bei dem EQ-5D VAS um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist als hoch einzustufen.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für EQ-5D VAS: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	197/197 (100,0)	176/176 (100,0)	42/42 (100,0)
Woche 6	188/192 (97,9)	177/183 (96,7)	54/56 (96,4)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Woche 12	180/185 (97,3)	160/163 (98,2)	40/40 (100,0)
Woche 18	175/177 (98,9)	131/134 (97,8)	39/40 (97,5)
Woche 24	159/161 (98,8)	119/120 (99,2)	34/35 (97,1)
Woche 30	136/136 (100,0)	88/88 (100,0)	28/28 (100,0)
Woche 36	136/136 (100,0)	64/64 (100,0)	23/23 (100,0)
Woche 42	121/121 (100,0)	47/47 (100,0)	20/20 (100,0)
Woche 48	104/110 (94,5)	37/38 (97,4)	14/14 (100,0)
Woche 54	91/96 (94,8)	27/30 (90,0)	11/11 (100,0)
Woche 60	78/81 (96,3)	27/27 (100,0)	11/11 (100,0)
Woche 66	66/70 (94,3)	19/19 (100,0)	8/8 (100,0)
Woche 72	58/62 (93,5)	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)
Woche 78	48/49 (98,0)	6/6 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 86	34/36 (94,4)	5/5 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 94	32/33 (97,0)	6/6 (100,0)	3/3 (100,0)
Woche 102	20/22 (90,9)	4/4 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 110	19/19 (100,0)	3/3 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 118	11/12 (91,7)	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 126	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 134	6/7 (85,7)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 142	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 150	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 158	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 166	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 174	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 182	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 190	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 198	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 206	0/4 (0,0)	0/2 (0,0)	0/0 (N.E.)
Woche 214	0/2 (0,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)

N ist für Fragebögen definiert als die Anzahl der Patienten, die zum Ausfüllen des Fragebogens in der Lage sind.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
EQ-5D VAS	91/215 (42,3)	16,66 [10,15; N.E.]	73/217 (33,6)	12,42 [8,54; N.E.]	0,92 [0,68; 1,27]; 0,6232
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
EQ-5D VAS	91/215 (42,3)	16,66 [10,15; N.E.]	20/65 (30,8)	N.E. [8,61; N.E.]	1,18 [0,72; 1,92]; 0,5135

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung)

EC: Encorafenib+Cetuximab; EQ-5D: EuroQoL-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS im EC+FOLFOX-Arm 16,66 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 12,42 Monate und im Kontroll-Arm 2 wurde die mediane Ereigniszeit nicht erreicht. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS im EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 um 4,24 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurven werden im Anhang 4-G präsentiert.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
EQ-5D VAS	65/215 (30,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	37/217 (17,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,37 [0,91; 2,07]; 0,1339
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
EQ-5D VAS	65/215 (30,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/65 (15,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,78 [0,91; 3,47]; 0,0875

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung)

EC: Encorafenib+Cetuximab; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung der EQ-5D VAS wurde in keinem Studienarm erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurven werden im Anhang 4-G präsentiert.

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt Gesundheitszustand ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand anhand des PGIC und PGIS – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des PGIC und PGIS

Studie	Operationalisierung
BREAKWATER	Die Fragebögen PGIC und PGIS sind patientenberichtete Fragebögen, die beide aus nur einem zu berichtenden Item bestehen. **PGIC** Der PGIC dient der patientenindividuellen Bewertung der Veränderung des Gesundheitszustandes unter der Behandlung. Der PGIC ist ein Maß für die Wahrnehmung der Patienten, wie sich ihre Symptome im Laufe der Zeit ändern. Die Patienten mussten dabei die folgende Frage beantworten: „Seit Behandlungsbeginn haben sich meine Kolonkarzinom-Symptome folgendermaßen verändert“: (1) sehr verbessert (2) minimal verbessert (3) keine Veränderung (4) minimal verschlechtert (5) sehr verschlechtert Die PGIC-Verbesserung wurde definiert als Verringerung des PGIC-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Die PGIC-Verschlechterung wurde definiert als Anstieg des PGIC-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. **PGIS** PGIS ist ein Maß zur Eigenbeurteilung des aktuellen Schweregrads der Tumorerkrankung bzw. der damit assoziierten Symptome durch den Patienten. Die Patienten mussten dabei die folgende Frage beantworten: „Wie würden Sie die Schwere Ihrer Erkrankung bzw. Ihrer Symptome jetzt beurteilen?“ (0) keine Symptome (1) minimal (2) moderat (3) schwer Die PGIS-Verbesserung wurde definiert als Verringerung des PGIS-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. Die PGIS-Verschlechterung wurde definiert als Anstieg des PGIS-Scores ab Baseline um mindestens 15% der Skalenspannweite. **Erhebungszeitpunkte**

Studie	Operationalisierung
	Die beiden Fragebögen sollten zu Baseline, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus, zum Ende der Behandlung und zum 30-Tage-Follow-up (jeweils innerhalb von ± 3 Tagen) ausgefüllt werden. **Statistische Analysen** Es werden ausschließlich Patienten aus dem FAS berücksichtigt, die eine Baseline-Erhebung (letzte Erhebung vor oder zum Zeitpunkt der ersten Dosis) sowie mindestens eine Erhebung nach Baseline hatten. Beim PGIC entspricht dies den Patienten mit mindestens einer Erhebung nach Baseline. Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ansprechen beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung der jeweiligen Fragebögen zensiert. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1), und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dabei basieren die Konfidenzintervalle für Mediane auf der Brookmeyer-Crowley-Methode [43]. Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm, definiert als Anteil der Patienten, für die der PGIC zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar war, bezogen auf Anzahl an Patienten unter Beobachtung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt mit vorgesehener Fragebogen-Erhebung (innerhalb eines Visitenfensters von ± 3 Tagen für Behandlungsvisiten), zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft. Die Baseline-Werte sowie eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf und grafische Darstellung der Fragebögen sind im Anhang 4-G zu finden. **Population** Die Analyse des Endpunkts PGIC basiert auf dem FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]. **Datenschnitt** Phase 3-Teil: 06.01.2025 Kohorte 3-Teil: 06.01.2026
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC und PGIS 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
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	nein	Ja	ja	nein[a]	hoch
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	nein	Ja	ja	nein[a]	hoch

a: betrifft ausschließlich den PGIC

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ITT: Intention To Treat; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-32 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung der Daten für die Endpunkte PGIC und PGIS erfolgte auf dem FAS unter Ausschluss von Patienten ohne Baseline-Erhebung und ohne mindestens einer Post-Baseline-Erhebung. Es konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 80% für den PGIS (siehe Tabelle 4-34) und für den PGIC (siehe Tabelle 4-33) erreicht werden, sofern zu den jeweiligen Zeitpunkten noch Patienten mit bestehendem Risiko vorhanden waren. Die Rückläufe sind jeweils in den drei Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden.

Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden für den PGIS nicht identifiziert.

Für den PGIC wurde als einen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktor ein potenzieller Recall Bias identifiziert. Aufgrund längerer Beobachtungsintervalle kann es zu einer systematischen Verzerrung durch ungenaue oder selektive Rückerinnerungen der Patienten an den Ausgangszustand zu Behandlungsbeginn kommen. Dieser sogenannte Recall Bias aufgrund längerer Beobachtungsintervalle wird durch den klaren zeitlichen Referenzanker („seit Behandlungsbeginn") sowie eine standardisierte Erhebung minimiert. Zudem wird davon

ausgegangen, dass der potenzielle Bias in einer randomisierten, kontrollierten Studie gleichmäßig verteilt ist und es somit zu keiner wesentlichen Verzerrung des kausalen Therapieeffekts kommt. Da es sich bei dem PGIC und PGIS jeweils um patientenberichtete Endpunkte handelt, kann eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte PGIC und PGIS ist als hoch einzustufen.

Tabelle 4-33: Ergebnisse für PGIC: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Woche 6	190/195 (97,4)	180/188 (95,7)	51/55 (92,7)
Woche 12	181/187 (96,8)	162/167 (97,0)	42/42 (100,0)
Woche 18	180/181 (99,4)	131/137 (95,6)	38/41 (92,7)
Woche 24	156/163 (95,7)	119/122 (97,5)	34/36 (94,4)
Woche 30	140/144 (97,2)	89/91 (97,8)	29/29 (100,0)
Woche 36	138/140 (98,6)	64/66 (97,0)	23/23 (100,0)
Woche 42	123/123 (100,0)	47/47 (100,0)	20/20 (100,0)
Woche 48	105/112 (93,8)	37/38 (97,4)	14/14 (100,0)
Woche 54	91/98 (92,9)	28/30 (93,3)	11/11 (100,0)
Woche 60	79/82 (96,3)	27/27 (100,0)	11/11 (100,0)
Woche 66	67/71 (94,4)	19/19 (100,0)	7/8 (87,5)
Woche 72	59/63 (93,7)	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)
Woche 78	49/50 (98,0)	6/6 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 86	35/37 (94,6)	5/5 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 94	32/34 (94,1)	6/6 (100,0)	3/3 (100,0)
Woche 102	21/22 (95,5)	4/4 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 110	20/20 (100,0)	3/3 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 118	12/13 (92,3)	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 126	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 134	7/8 (87,5)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 142	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 150	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 158	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 166	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 174	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 182	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 190	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Woche 198	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 206	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 214	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)

N ist für Fragebögen definiert als die Anzahl der Patienten, die zum Ausfüllen des Fragebogens in der Lage sind.
EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-34: Ergebnisse für PGIS: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	201/201 (100,0)	182/182 (100,0)	45/45 (100,0)
Woche 6	191/195 (97,9)	182/188 (96,8)	55/57 (96,5)
Woche 12	182/187 (97,3)	164/167 (98,2)	42/42 (100,0)
Woche 18	180/181 (99,4)	134/137 (97,8)	40/41 (97,6)
Woche 24	161/163 (98,8)	121/122 (99,2)	36/37 (97,3)
Woche 30	140/144 (97,2)	89/91 (97,8)	29/29 (100,0)
Woche 36	139/140 (99,3)	65/66 (98,5)	23/23 (100,0)
Woche 42	123/123 (100,0)	47/47 (100,0)	20/20 (100,0)
Woche 48	106/112 (94,6)	37/38 (97,4)	14/14 (100,0)
Woche 54	93/98 (94,9)	28/30 (93,3)	11/11 (100,0)
Woche 60	79/82 (96,3)	27/27 (100,0)	11/11 (100,0)
Woche 66	67/71 (94,4)	19/19 (100,0)	8/8 (100,0)
Woche 72	59/63 (93,7)	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)
Woche 78	49/50 (98,0)	6/6 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 86	35/37 (94,6)	5/5 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 94	33/34 (97,1)	6/6 (100,0)	3/3 (100,0)
Woche 102	21/22 (95,5)	4/4 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 110	20/20 (100,0)	3/3 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 118	12/13 (92,3)	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 126	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 134	7/8 (87,5)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 142	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 150	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 158	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Woche 166	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 174	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 182	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 190	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 198	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 206	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 214	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)

N ist für Fragebögen definiert als die Anzahl der Patienten, die zum Ausfüllen des Fragebogens in der Lage sind.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Stellen Sie die Ergebnisse für die Endpunkte PGIC und PGIS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
PGIC	136/212 (64,2)	6,37 [4,70; 7,66]	120/202 (59,4)	4,34 [2,79; 7,16]	0,91 [0,71; 1,17]; 0,4823
PGIS	85/219 (38,8)	23,36 [8,31; N.E.]	72/222 (32,4)	16,59 [8,41; N.E.]	0,91 [0,66; 1,25]; 0,5547
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
PGIC	136/212 (64,2)	6,37 [4,70; 7,66]	43/62 (69,4)	2,83 [1,87; 5,62]	0,77 [0,55; 1,09]; 0,1450
PGIS	85/219 (38,8)	23,36 [8,31; N.E.]	18/66 (27,3)	N.E. [11,27; N.E.]	1,26 [0,76; 2,11]; 0,3657

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung für PGIS und mind. einer Post-Baseline-Erhebung für PGIC und PGIS)					
EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIC betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts im EC+FOLFOX-Arm 6,37 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 4,34 Monate und im Kontroll-Arm 2 waren es 2,83 Monate. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIC im EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 um 2,03 Monate verlängert und im Vergleich zu Kontroll-Arm 2 um 3,54 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIS im EC+FOLFOX-Arm 23,36 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 16,59 Monate und im Kontroll-Arm 2 wurde die mediane Ereigniszeit nicht erreicht. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des PGIS im EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 um 6,77 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Kaplan-Meier-Kurven werden im Anhang 4-G präsentiert.

Tabelle 4-36: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIC und PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
PGIC	150/212 (70,8)	4,30 [3,35; 5,59]	106/202 (52,5)	5,65 [4,40; 7,20]	1,17 [0,90; 1,50]; 0,2475
PGIS	116/219 (53,0)	6,05 [3,94; 8,54]	88/222 (39,6)	9,79 [5,13; N.E.]	1,15 [0,87; 1,52]; 0,3274
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
PGIC	150/212 (70,8)	4,30 [3,35; 5,59]	33/62 (53,2)	7,20 [4,37; 10,12]	1,39 [0,95; 2,03]; 0,0896

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PGIS	116/219 (53,0)	6,05 [3,94; 8,54]	21/66 (31,8)	N.E. [8,15; N.E.]	**1,74 [1,09; 2,78]; 0,0191**

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung für PGIS und mind. einer Post-Baseline-Erhebung für PGIC und PGIS)

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des PGIC betrug zum Zeitpunkt des Datenschnitts im EC+FOLFOX-Arm 4,30 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 5,65 Monate und im Kontroll-Arm 2 waren es 7,20 Monate. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des PGIC im EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 um 1,35 Monate verkürzt, im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 um 2,90 Monate verkürzt. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des PGIS betrug im EC+FOLFOX-Arm 6,05 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 9,79 Monate und im Kontroll-Arm 2 wurde die mediane Ereigniszeit nicht erreicht. Im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 wurde damit die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des PGIS im EC+FOLFOX-Arm um 3,74 Monate verkürzt; in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Kontroll-Arm 1. Im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verbesserung des PGIS ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 1,74 [1,09; 2,78]; p=0,0191).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das statistisch signifikante Ergebnis ist in Abbildung 7 dargestellt, weitere Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

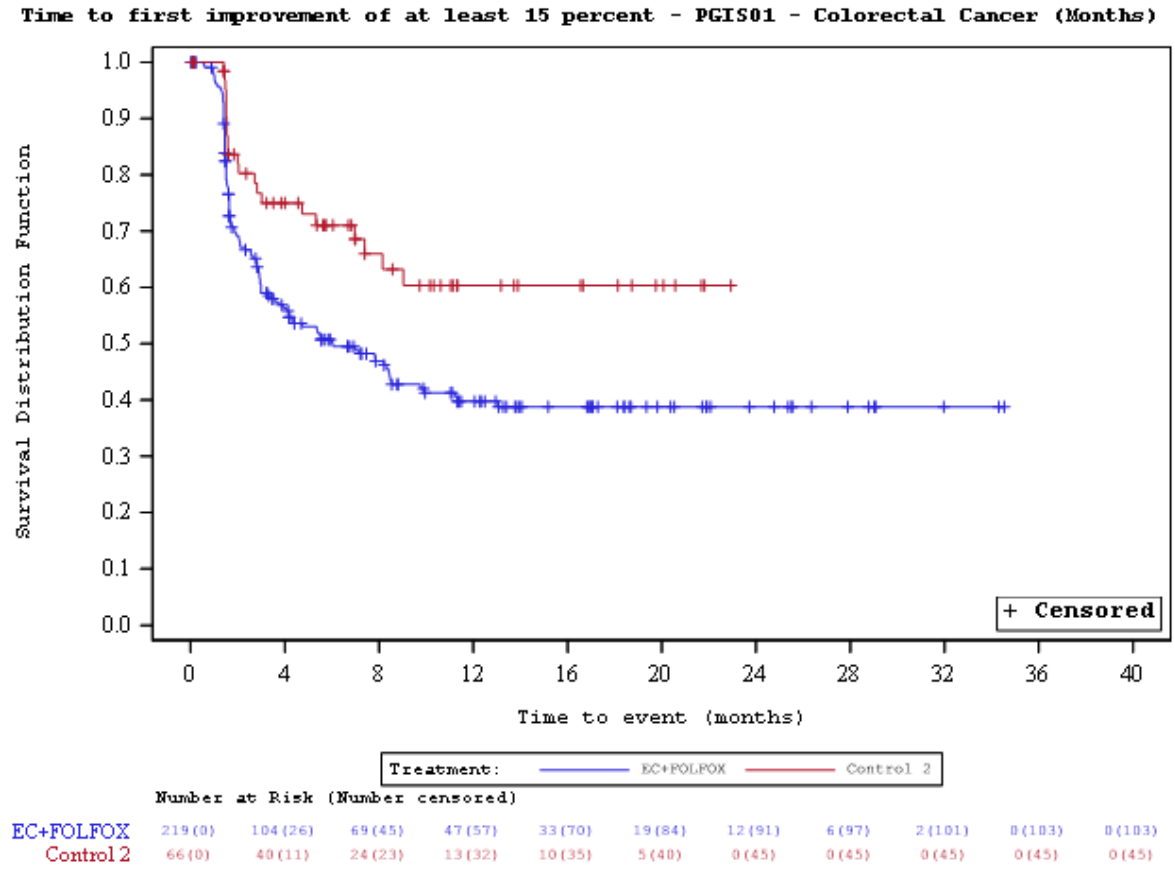


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung PGIS (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für die Endpunkte PGIC und PGIS ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-37: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
BREAKWATER	Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ist ein validiertes Messinstrument zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen umfasst 30 Fragen und enthält sowohl mehrdimensionale Items als auch Einzel-Items aus den fünf Dimensionen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, Rollenfunktion und kognitive Funktion, einen globalen Gesundheitsstatus/globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz und Übelkeit und Erbrechen) und fünf Einzel-Items zu zusätzlichen Symptomen (Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö) und die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung. In der Endpunktkategorie Morbidität werden die Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö sowie die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung dargestellt. Die restlichen Skalen werden der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. **Erhebungszeitpunkte** Der Fragebogen sollte zu Baseline, zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus, zum Ende der Behandlung und zum 30-Tage-Follow-up (jeweils innerhalb von ± 3 Tagen) ausgefüllt werden. **Statistische Analysen** Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgt entsprechend den Festlegungen des Scoring-Manuals. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird post hoc eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung und ersten Verbesserung unter Verwendung der MID von 10 Punkten durchgeführt. Der Tod wird dabei nicht als Ereignis gewertet. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung respektive ersten Verschlechterung ist dabei definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Eintreten einer Abnahme (Verbesserung) oder einer Zunahme (Verschlechterung) um 10 Punkte. Es werden ausschließlich Patienten aus dem FAS berücksichtigt, die eine Baseline-Erhebung (letzte Erhebung vor oder zum Zeitpunkt der ersten Dosis) sowie mindestens eine Erhebung nach Baseline hatten. Patienten, für die bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Verbesserung bzw. Verschlechterung beobachtet wurde, werden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des EORTC QLQ-C30 zensiert. Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Es werden die Stratifizierungsfaktoren ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) berücksichtigt. Darüber hinaus werden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es

Studie	Operationalisierung
	werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dabei basieren die Konfidenzintervalle für Mediane auf der Brookmeyer-Crowley-Methode [43]. Die Berechnung der Rücklaufquote je Erhebungszeitpunkt und Behandlungsarm ist definiert als Anteil der Patienten, für die der EORTC QLQ-C30 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verfügbar ist, bezogen auf die Anzahl an Patienten unter Beobachtung zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt mit vorgesehener Fragebogen-Erhebung (innerhalb eines Visitenfensters von ± 3 Tagen für Behandlungsvisiten), zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials und der Aussagekraft. Fehlende Werte werden nicht imputiert. Die Baseline-Werte sowie eine deskriptive Auswertung über den Studienverlauf und grafische Darstellung des Fragebogens sind im Anhang 4-G zu finden. **Population** Die Analyse des Endpunkts EORTC QLQ-C30 basiert auf dem FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung]. **Datenschnitt** Phase 3-Teil: 06.01.2025 Kohorte 3-Teil: 06.01.2026
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimaler relevanter Unterschied; USA: Vereinigte Staaten von Amerika	

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 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
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-38 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS unter Ausschluss von Patienten ohne Baseline-Erhebung und ohne mindestens einer Post-Baseline-Erhebung. Es konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 80% erzielt werden, sofern zu den jeweiligen Zeitpunkten noch Patienten mit bestehendem Risiko vorhanden waren (siehe Tabelle 4-39). Die Rückläufe sind in den drei Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da es sich um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist als hoch einzustufen.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30: Rücklaufquote – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Baseline	201/201 (100,0)	181/181 (100,0)	44/44 (100,0)

Erhebungszeitraum	EC+FOLFOX	Kontrolle 1	Kontrolle 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Woche 6	190/194 (97,9)	182/188 (96,8)	56/58 (96,6)
Woche 12	182/187 (97,3)	164/167 (98,2)	41/41 (100,0)
Woche 18	179/180 (99,4)	134/137 (97,8)	40/41 (97,6)
Woche 24	161/163 (98,8)	121/122 (99,2)	35/36 (97,2)
Woche 30	140/144 (97,2)	89/91 (97,8)	28/28 (100,0)
Woche 36	139/140 (99,3)	65/66 (98,5)	23/23 (100,0)
Woche 42	123/123 (100,0)	47/47 (100,0)	20/20 (100,0)
Woche 48	106/112 (94,6)	37/38 (97,4)	14/14 (100,0)
Woche 54	93/98 (94,9)	28/30 (93,3)	11/11 (100,0)
Woche 60	79/82 (96,3)	27/27 (100,0)	11/11 (100,0)
Woche 66	67/71 (94,4)	19/19 (100,0)	8/8 (100,0)
Woche 72	59/63 (93,7)	10/10 (100,0)	9/9 (100,0)
Woche 78	49/50 (98,0)	6/6 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 86	35/37 (94,6)	5/5 (100,0)	6/6 (100,0)
Woche 94	33/34 (97,1)	6/6 (100,0)	3/3 (100,0)
Woche 102	21/22 (95,5)	4/4 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 110	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 118	12/13 (92,3)	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 126	8/8 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 134	7/8 (87,5)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 142	4/4 (100,0)	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)
Woche 150	2/2 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 158	1/1 (100,0)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 166	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 174	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 182	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 190	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 198	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 206	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)
Woche 214	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)	0/0 (N.E.)

N ist für Fragebögen definiert als die Anzahl der Patienten, die zum Ausfüllen des Fragebogens in der Lage sind.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Fatigue	151/219 (68,9)	2,83 [2,10; 4,01]	111/222 (50,0)	4,53 [2,99; 6,93]	**1,33 [1,04; 1,71]; 0,0221**
Übelkeit und Erbrechen	115/219 (52,5)	6,93 [3,94; 15,24]	98/222 (44,1)	5,88 [4,21; 11,56]	0,97 [0,73; 1,27]; 0,7969
Schmerz	125/219 (57,1)	8,08 [6,37; 9,86]	93/222 (41,9)	7,16 [5,55; 13,60]	0,99 [0,75; 1,30]; 0,9366
Atemnot	103/219 (47,0)	12,22 [7,03; 19,81]	67/222 (30,2)	N.E. [11,17; N.E.]	1,27 [0,93; 1,73]; 0,1394
Schlaflosigkeit	97/219 (44,3)	17,05 [8,31; N.E.]	78/222 (35,1)	11,07 [7,16; N.E.]	0,93 [0,69; 1,27]; 0,6535
Appetitlosigkeit	128/219 (58,4)	4,37 [3,19; 6,87]	101/222 (45,5)	6,08 [5,13; 13,86]	1,13 [0,87; 1,48]; 0,3457
Obstipation	96/219 (43,8)	16,72 [8,57; N.E.]	71/222 (32,0)	11,07 [7,20; N.E.]	1,05 [0,77; 1,44]; 0,7492
Diarrhö	88/219 (40,2)	22,24 [12,52; N.E.]	97/222 (43,7)	6,93 [4,17; 12,42]	**0,60 [0,44; 0,80]; 0,0006**
Finanzielle Belastung	102/219 (46,6)	12,39 [8,31; 21,65]	67/222 (30,2)	13,86 [9,46; N.E.]	1,16 [0,85; 1,59]; 0,3581
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Fatigue	151/219 (68,9)	2,83 [2,10; 4,01]	30/66 (45,5)	7,20 [2,96; N.E.]	**1,74 [1,17; 2,59]; 0,0052**
Übelkeit und Erbrechen	115/219 (52,5)	6,93 [3,94; 15,24]	27/66 (40,9)	8,57 [4,47; N.E.]	1,25 [0,82; 1,90]; 0,3128
Schmerz	125/219 (57,1)	8,08 [6,37; 9,86]	24/66 (36,4)	12,58 [8,31; N.E.]	1,48 [0,95; 2,31]; 0,0763
Atemnot	103/219 (47,0)	12,22 [7,03; 19,81]	20/66 (30,3)	N.E. [9,95; N.E.]	1,53 [0,94; 2,48]; 0,0829

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Schlaflosigkeit	97/219 (44,3)	17,05 [8,31; N.E.]	23/66 (34,8)	16,39 [6,70; N.E.]	1,03 [0,65; 1,63]; 0,8932
Appetitlosigkeit	128/219 (58,4)	4,37 [3,19; 6,87]	22/66 (33,3)	N.E. [8,31; N.E.]	**2,03 [1,29; 3,20]; 0,0019**
Obstipation	96/219 (43,8)	16,72 [8,57; N.E.]	20/66 (30,3)	15,47 [9,69; N.E.]	1,33 [0,82; 2,16]; 0,2522
Diarrhö	88/219 (40,2)	22,24 [12,52; N.E.]	25/66 (37,9)	12,25 [5,82; N.E.]	0,85 [0,54; 1,34]; 0,4904
Finanzielle Belastung	102/219 (46,6)	12,39 [8,31; 21,65]	15/66 (22,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,84 [1,06; 3,18]; 0,0266**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung)

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für EC+FOLFOX im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 (HR [95%-KI]: 1,33 [1,04; 1,71]; p=0,0221) und im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 (HR [95%-KI]: 1,74 [1,17; 2,59]; p=0,0052).

Für die Symptomskala Appetitlosigkeit zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für EC+FOLFOX im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 (HR [95%-KI]: 2,03 [1,29; 3,20]; p=0,0019).

Für die Symptomskala Finanzielle Belastung zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten für EC+FOLFOX im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 (HR [95%-KI]: 1,84 [1,06; 3,18]; p=0,0266).

Für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 (HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,80]; p=0,0006).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Abbildung 8 bis Abbildung 12 dargestellt, alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

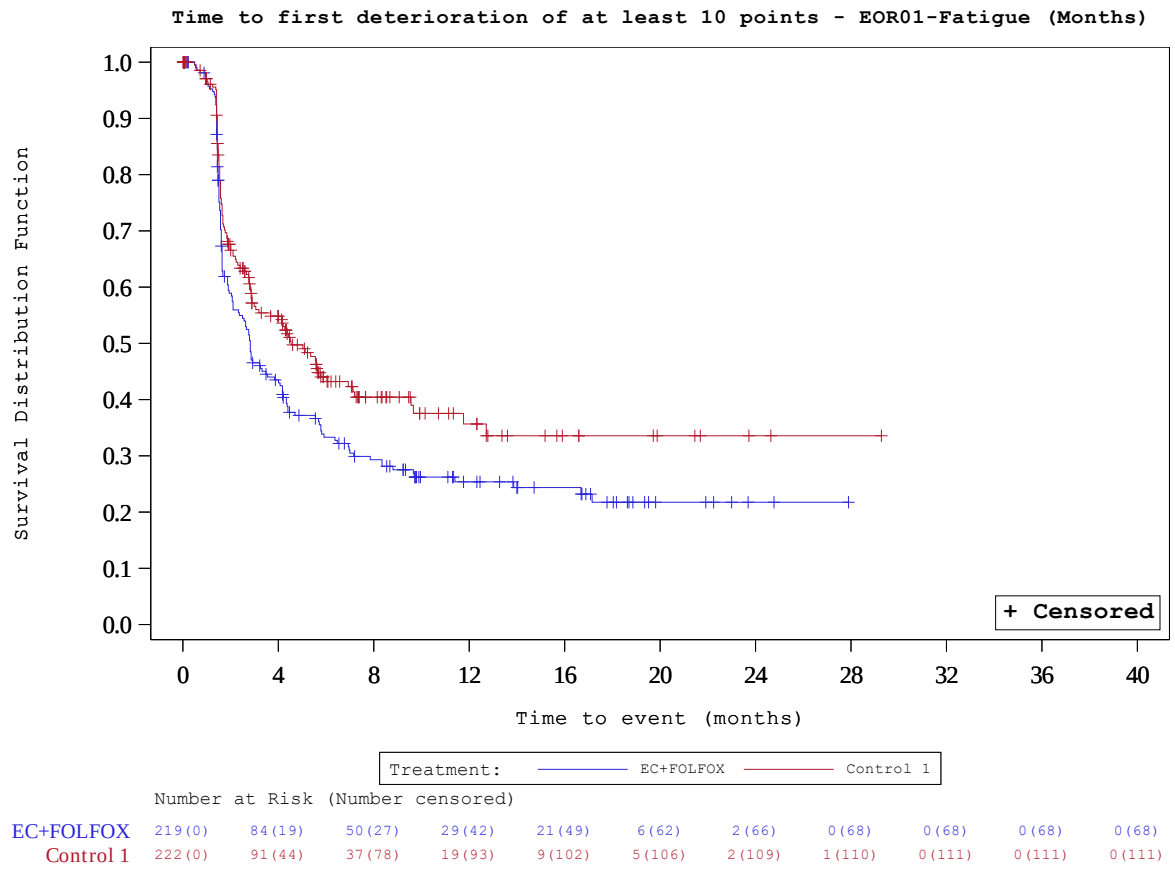


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Fatigue (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

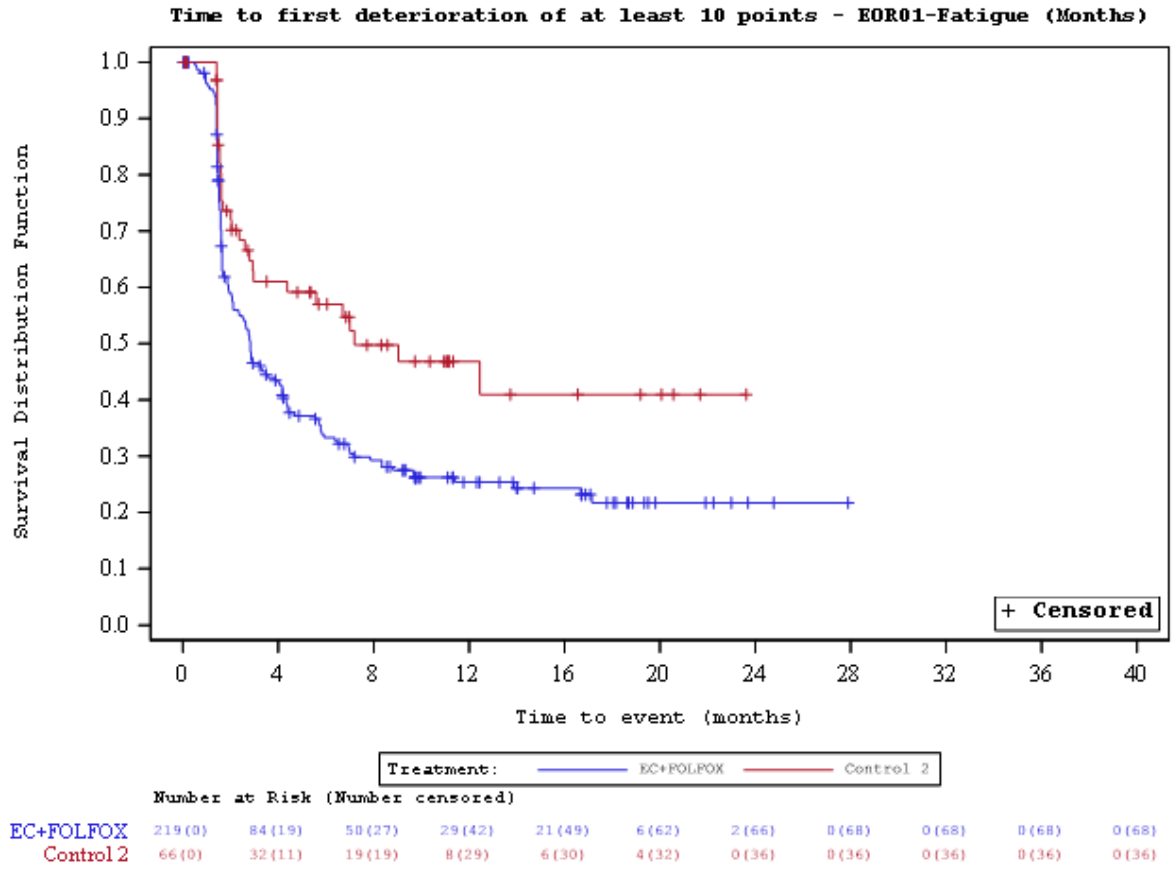


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Fatigue (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

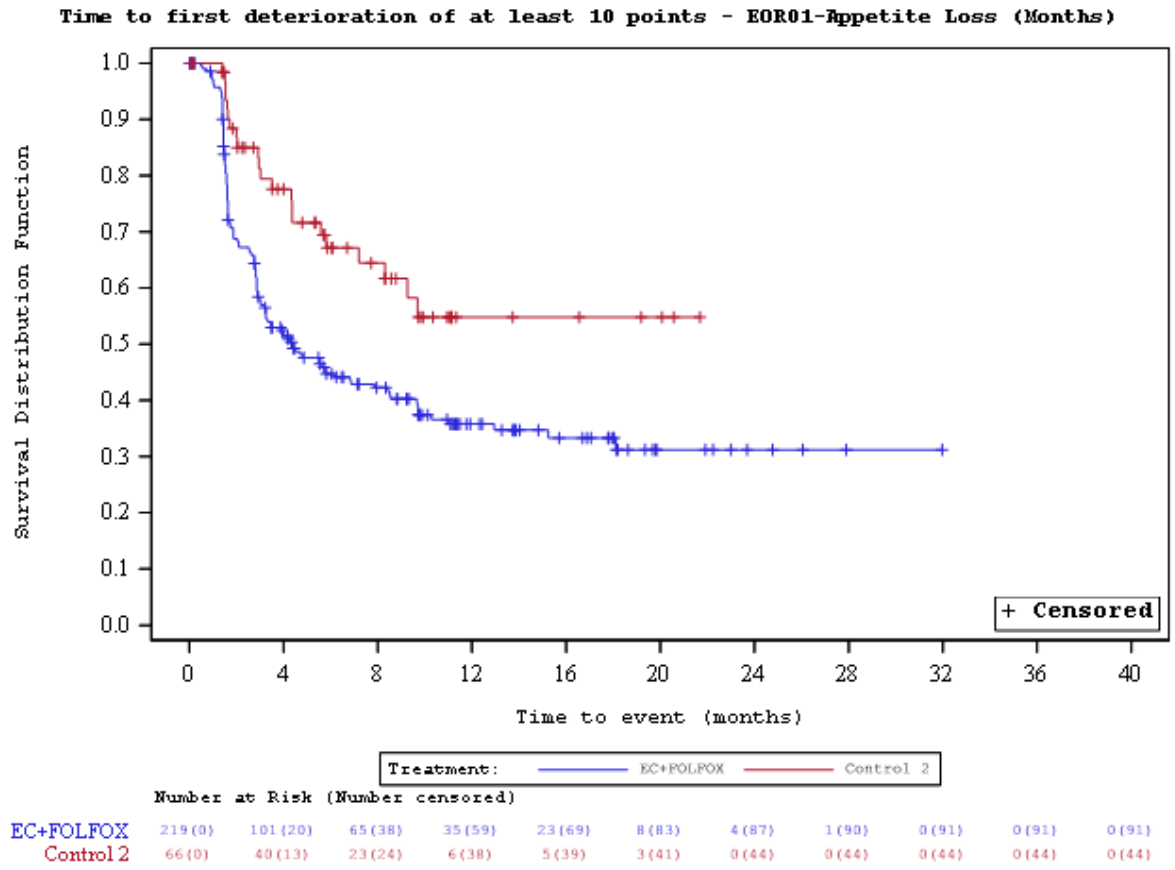


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

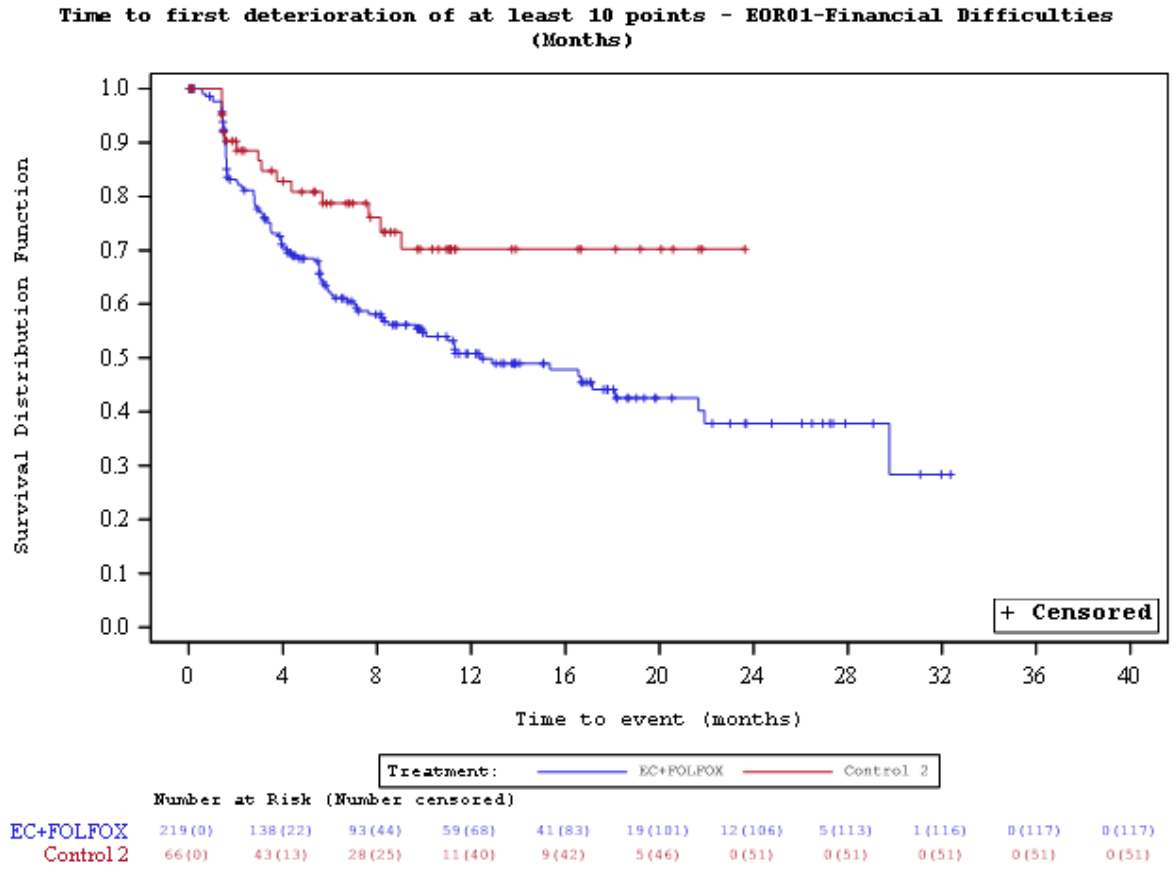


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Finanzielle Belastung (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

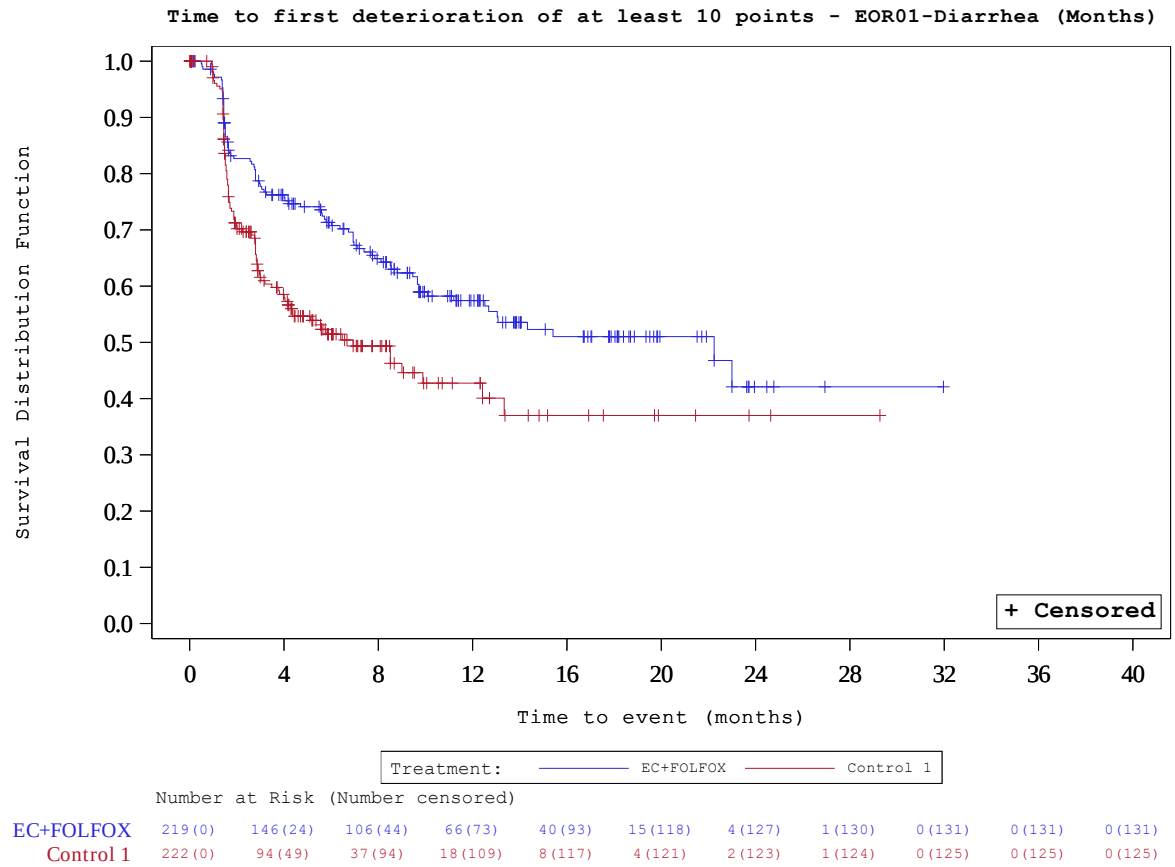


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Diarrhö (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Fatigue	97/219 (44,3)	11,10 [8,08; N.E.]	77/222 (34,7)	12,35 [8,41; N.E.]	0,99 [0,73; 1,33]; 0,9341

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Übelkeit und Erbrechen	31/219 (14,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	30/222 (13,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,86 [0,52; 1,42]; 0,5482
Schmerz	104/219 (47,5)	8,31 [3,25; N.E.]	75/222 (33,8)	N.E. [8,25; N.E.]	**1,36 [1,01; 1,83]; 0,0427**
Atemnot	47/219 (21,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	38/222 (17,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,02 [0,66; 1,57]; 0,9298
Schlaflosigkeit	97/219 (44,3)	16,92 [7,13; N.E.]	60/222 (27,0)	N.E. [12,98; N.E.]	**1,45 [1,04; 2,01]; 0,0255**
Appetitlosigkeit	71/219 (32,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	49/222 (22,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,16 [0,80; 1,68]; 0,4222
Obstipation	52/219 (23,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	40/222 (18,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,14 [0,75; 1,73]; 0,5323
Diarrhö	54/219 (24,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	29/222 (13,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,72 [1,10; 2,72]; 0,0170**
Finanzielle Belastung	52/219 (23,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	44/222 (19,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,00 [0,66; 1,50]; 0,9942
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Fatigue	97/219 (44,3)	11,10 [8,08; N.E.]	23/66 (34,8)	N.E. [7,52; N.E.]	1,16 [0,73; 1,83]; 0,5250
Übelkeit und Erbrechen	31/219 (14,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/66 (12,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,04 [0,48; 2,27]; 0,9231
Schmerz	104/219 (47,5)	8,31 [3,25; N.E.]	19/66 (28,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,75 [1,07; 2,86]; 0,0232**
Atemnot	47/219 (21,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/66 (13,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,32 [0,64; 2,70]; 0,4497
Schlaflosigkeit	97/219 (44,3)	16,92 [7,13; N.E.]	18/66 (27,3)	N.E. [15,34; N.E.]	**1,65 [0,99; 2,73]; 0,0496**
Appetitlosigkeit	71/219 (32,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/66 (18,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,66 [0,90; 3,07]; 0,1030
Obstipation	52/219 (23,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/66 (21,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,97 [0,53; 1,75]; 0,9127
Diarrhö	54/219 (24,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/66 (18,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,27 [0,68; 2,37]; 0,4636
Finanzielle Belastung	52/219 (23,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/66 (10,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,12 [0,96; 4,67]; 0,0575

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede ausschließlich zum Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verbesserung jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 (HR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,83]; p=0,0427) und im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 (HR [95%-KI]: 1,75 [1,07; 2,86]; p=0,0232).

Für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verbesserung jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 (HR [95%-KI]: 1,45 [1,04; 2,01]; p=0,0255) und im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 (HR [95%-KI]: 1,65 [0,99; 2,73]; p=0,0496).

Für die Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 zeigte sich hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX im Vergleich zum Kontroll-Arm 1 (HR [95%-KI]: 1,72 [1,10; 2,72]; p=0,0170).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Abbildung 13 bis Abbildung 17 dargestellt, alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

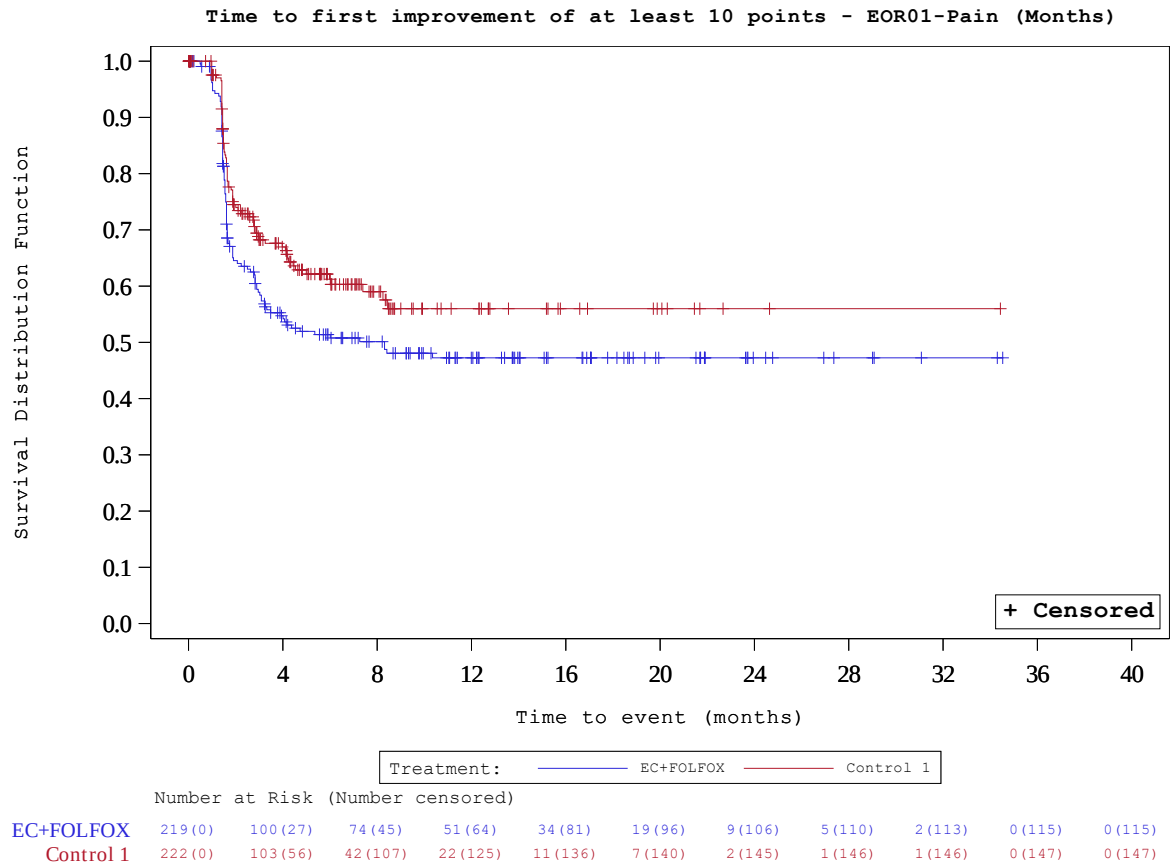


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schmerz (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

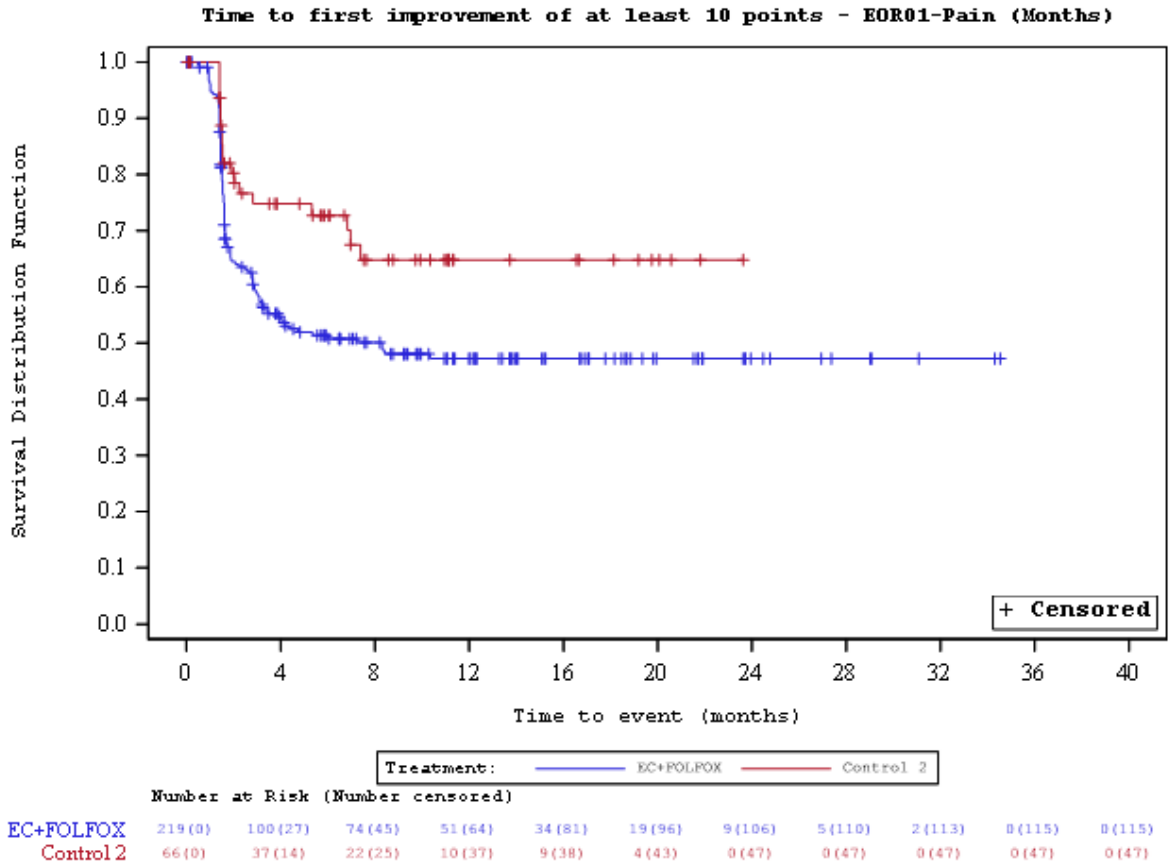


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schmerz (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

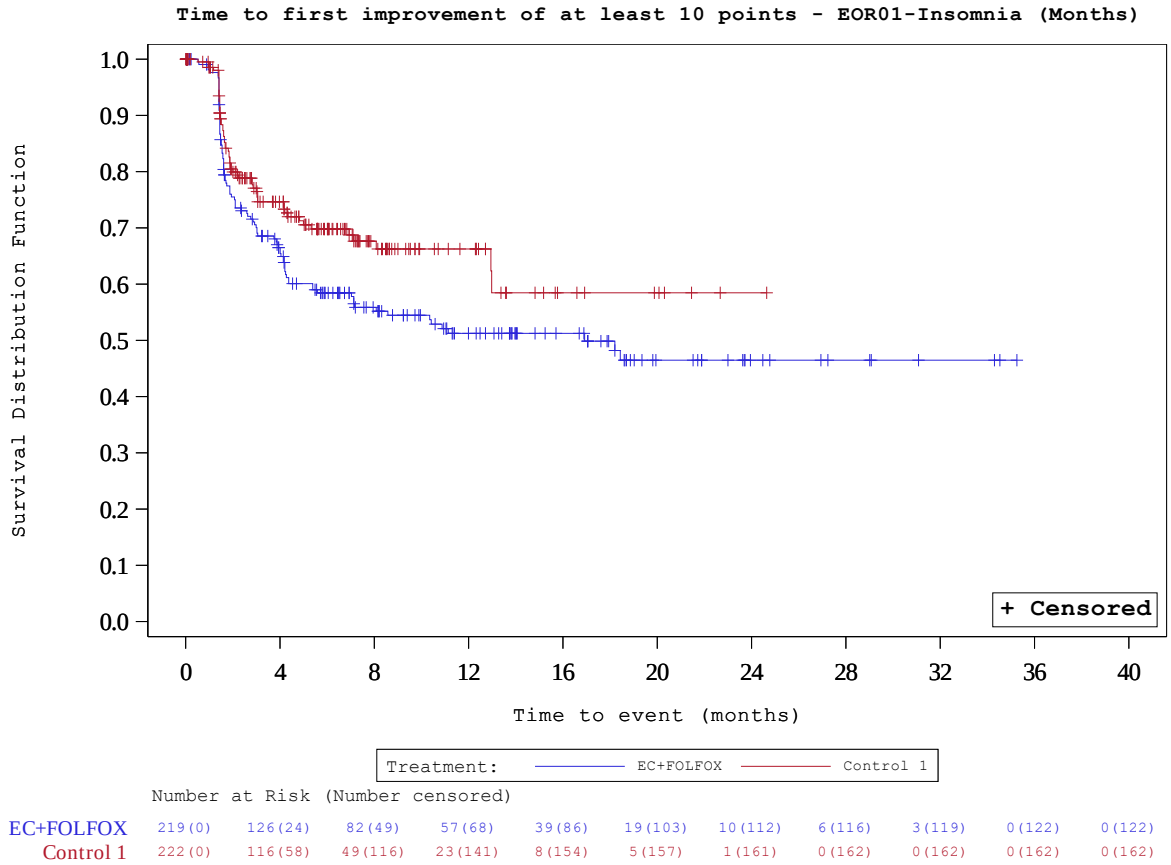


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

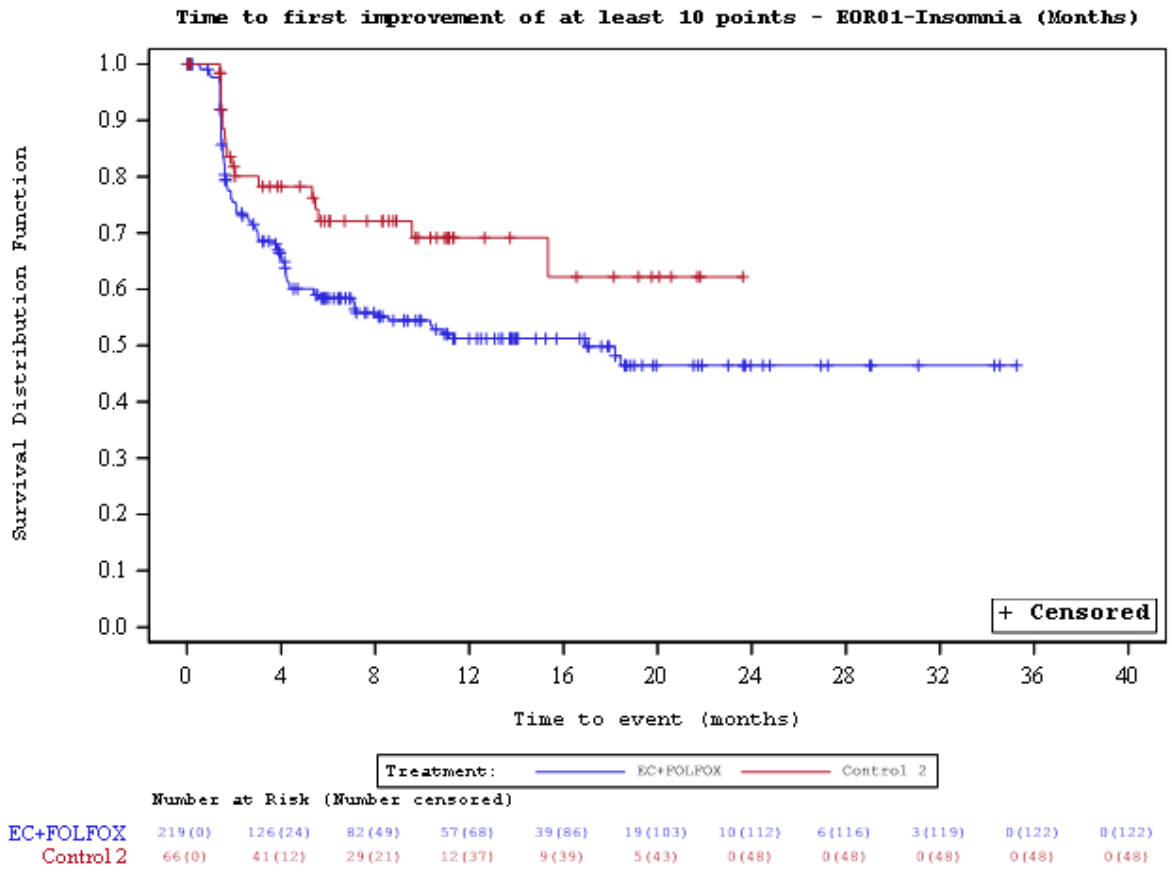


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

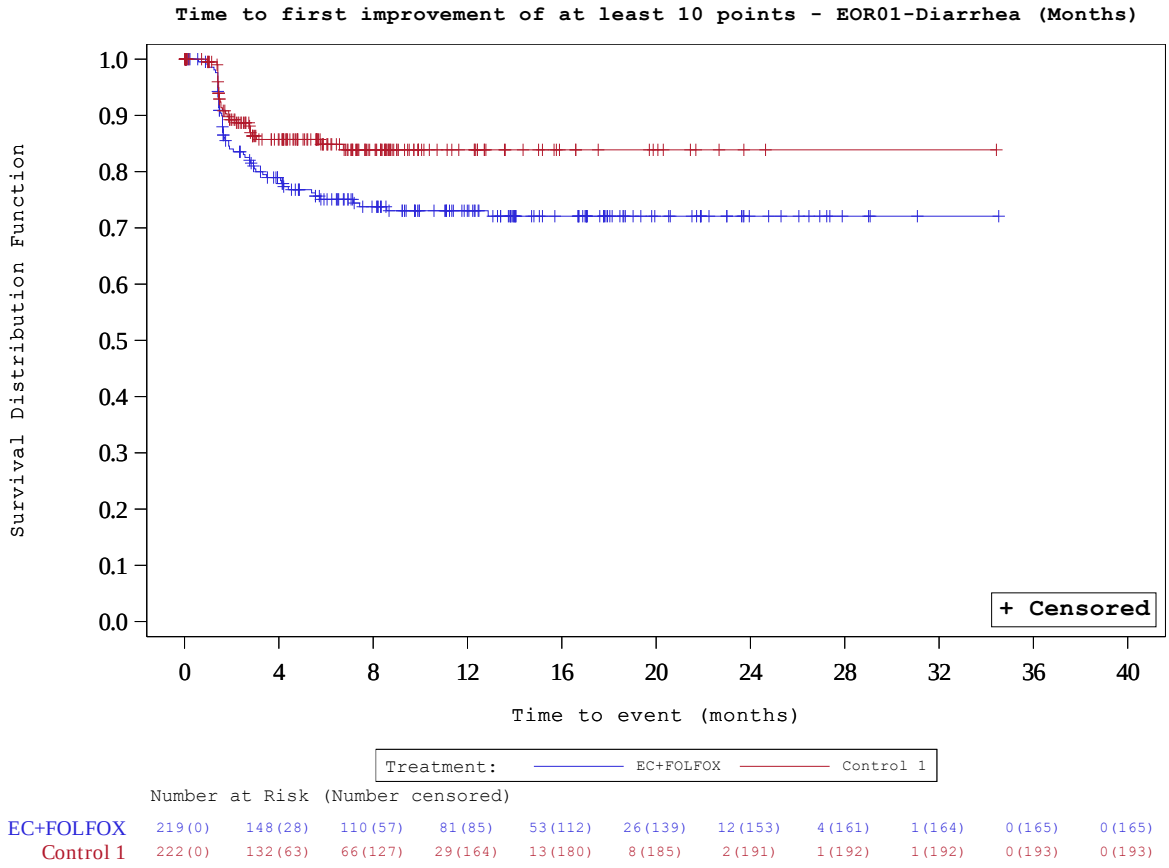


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Diarrhö (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des

EORTC QLQ-C30 ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
BREAKWATER	Die Operationalisierung entspricht Abschnitt 4.3.1.3.1.4 in diesem Dokument. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität werden der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion dargestellt. Der Endpunkt Zeit bis zur ersten Verbesserung respektive ersten Verschlechterung ist dabei definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Eintreten einer Zunahme (Verbesserung) oder einer Abnahme (Verschlechterung) um 10 Punkte.
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30	

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

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

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 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
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-43 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS unter Ausschluss von Patienten ohne Baseline-Erhebung und ohne mindestens einer Post-Baseline-Erhebung. Bis einschließlich Woche 94 konnten durchgehend Rücklaufquoten von über 80% (siehe Tabelle 4-39) erreicht werden, sofern zu den jeweiligen Zeitpunkten noch Patienten mit bestehendem Risiko vorhanden waren. Die Rückläufe sind in den drei Behandlungsarmen zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten vergleichbar hoch. Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da es sich bei dem EORTC QLQ-C30 um einen patientenberichteten Endpunkt handelt, kann eine Verzerrung aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist als hoch einzustufen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Globaler Gesundheitsstatus	121/219 (55,3)	5,78 [4,40; 9,76]	95/222 (42,8)	6,08 [4,27; N.E.]	1,07 [0,81; 1,40]; 0,6430
Körperliche Funktion	128/219 (58,4)	5,78 [4,21; 7,95]	86/222 (38,7)	10,05 [6,67; N.E.]	**1,34 [1,01; 1,76]; 0,0398**
Rollenfunktion	140/219 (63,9)	4,21 [2,89; 5,88]	117/222 (52,7)	4,30 [3,19; 6,67]	1,03 [0,81; 1,32]; 0,7945
Emotionale Funktion	85/219 (38,8)	19,02 [13,90; N.E.]	63/222 (28,4)	N.E. [12,29; N.E.]	0,93 [0,67; 1,30]; 0,6901
Kognitive Funktion	132/219 (60,3)	5,68 [4,24; 6,97]	101/222 (45,5)	6,74 [5,09; 8,28]	1,06 [0,81; 1,38]; 0,6579
Soziale Funktion	123/219 (56,2)	5,52 [4,07; 7,00]	101/222 (45,5)	5,75 [4,50; 12,29]	1,09 [0,83; 1,42]; 0,5349
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Globaler Gesundheitsstatus	121/219 (55,3)	5,78 [4,40; 9,76]	27/66 (40,9)	12,25 [6,70; N.E.]	1,30 [0,86; 1,98]; 0,2136
Körperliche Funktion	128/219 (58,4)	5,78 [4,21; 7,95]	28/66 (42,4)	11,20 [6,70; N.E.]	1,35 [0,89; 2,04]; 0,1550
Rollenfunktion	140/219 (63,9)	4,21 [2,89; 5,88]	35/66 (53,0)	5,49 [2,83; 16,39]	1,18 [0,81; 1,72]; 0,3783
Emotionale Funktion	85/219 (38,8)	19,02 [13,90; N.E.]	18/66 (27,3)	N.E. [15,47; N.E.]	1,14 [0,68; 1,91]; 0,6150
Kognitive Funktion	132/219 (60,3)	5,68 [4,24; 6,97]	25/66 (37,9)	15,47 [7,10; N.E.]	**1,62 [1,05; 2,48]; 0,0271**
Soziale Funktion	123/219 (56,2)	5,52 [4,07; 7,00]	32/66 (48,5)	8,74 [4,47; 11,27]	1,12 [0,75; 1,66]; 0,5728

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung)					
EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Für die Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 (HR [95%-KI]: 1,34 [1,01; 1,76]; p=0,0398).

Für die Funktionsskala kognitive Funktion zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 1,62 [1,05; 2,48]; p=0,0271).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Abbildung 18 und Abbildung 19 dargestellt, alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

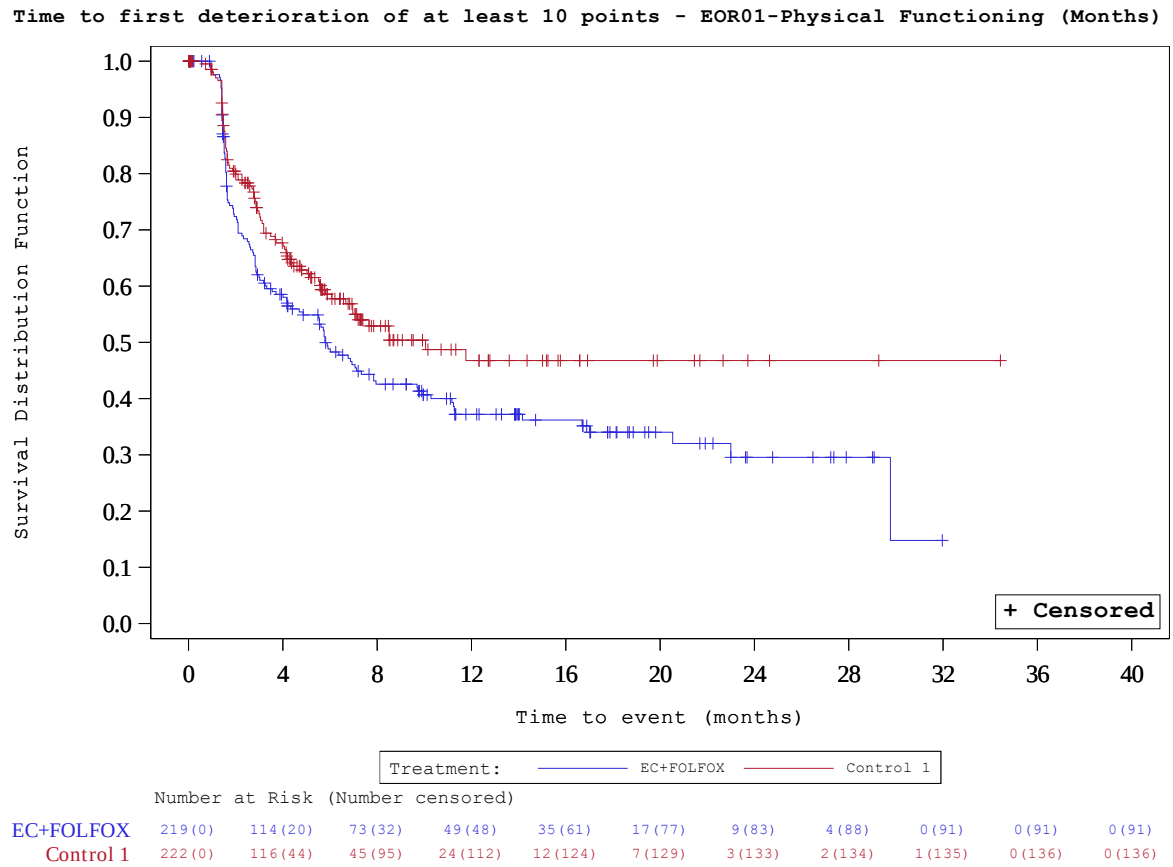


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

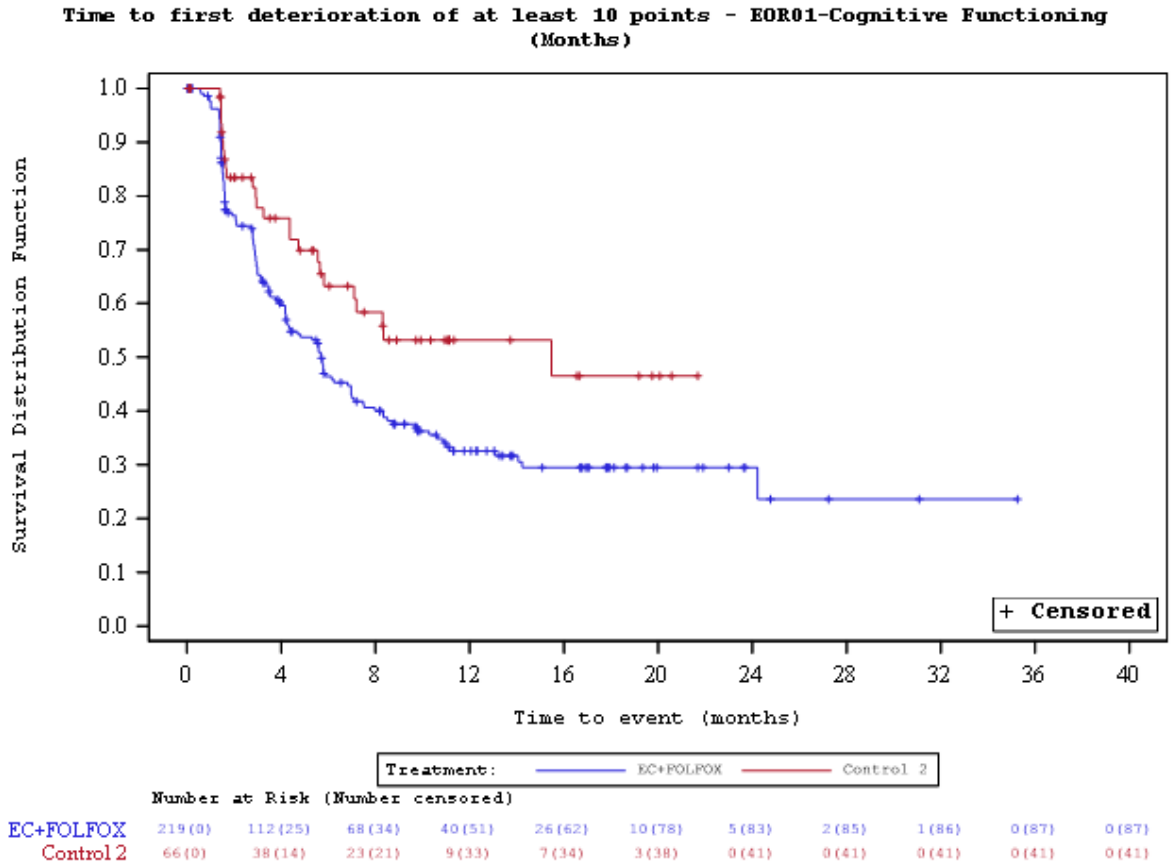


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 Kognitive Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Globaler Gesundheitsstatus	96/219 (43,8)	15,01 [8,28; N.E.]	72/222 (32,4)	N.E. [8,31; N.E.]	1,05 [0,77; 1,44]; 0,7369

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N[a] (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Körperliche Funktion	61/219 (27,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	59/222 (26,6)	N.E. [12,98; N.E.]	0,77 [0,54; 1,11]; 0,1592
Rollenfunktion	85/219 (38,8)	24,64 [13,40; N.E.]	66/222 (29,7)	N.E. [11,14; N.E.]	1,04 [0,75; 1,44]; 0,8417
Emotionale Funktion	110/219 (50,2)	6,37 [4,24; 16,76]	77/222 (34,7)	N.E. [8,57; N.E.]	1,31 [0,97; 1,75]; 0,0744
Kognitive Funktion	66/219 (30,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	50/222 (22,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,07 [0,74; 1,55]; 0,7254
Soziale Funktion	89/219 (40,6)	N.E. [8,44; N.E.]	71/222 (32,0)	N.E. [9,07; N.E.]	1,00 [0,73; 1,38]; 0,9942
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Globaler Gesundheitsstatus	96/219 (43,8)	15,01 [8,28; N.E.]	16/66 (24,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,74 [1,02; 2,96]; 0,0389**
Körperliche Funktion	61/219 (27,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/66 (9,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,80 [1,21; 6,49]; 0,0122**
Rollenfunktion	85/219 (38,8)	24,64 [13,40; N.E.]	10/66 (15,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,55 [1,32; 4,91]; 0,0039**
Emotionale Funktion	110/219 (50,2)	6,37 [4,24; 16,76]	18/66 (27,3)	N.E. [9,95; N.E.]	**2,00 [1,22; 3,30]; 0,0055**
Kognitive Funktion	66/219 (30,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/66 (21,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,25 [0,70; 2,23]; 0,4473
Soziale Funktion	89/219 (40,6)	N.E. [8,44; N.E.]	14/66 (21,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,93 [1,10; 3,40]; 0,0204**

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

a: N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm (mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung)

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5‑Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit EC+FOLFOX.

Für die Funktionsskala körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 2,80 [1,21; 6,49]; p=0,0122).

Für den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 1,74 [1,02; 2,96]; p=0,0389).

Für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 2,55 [1,32; 4,91]; p=0,0039).

Für die Funktionsskala emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 2,00 [1,22; 3,30]; p=0,0055).

Für die Funktionsskala soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zur ersten Verbesserung ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 1,93 [1,10; 3,40]; p=0,0204).

Die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Abbildung 20 bis Abbildung 24 dargestellt, alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

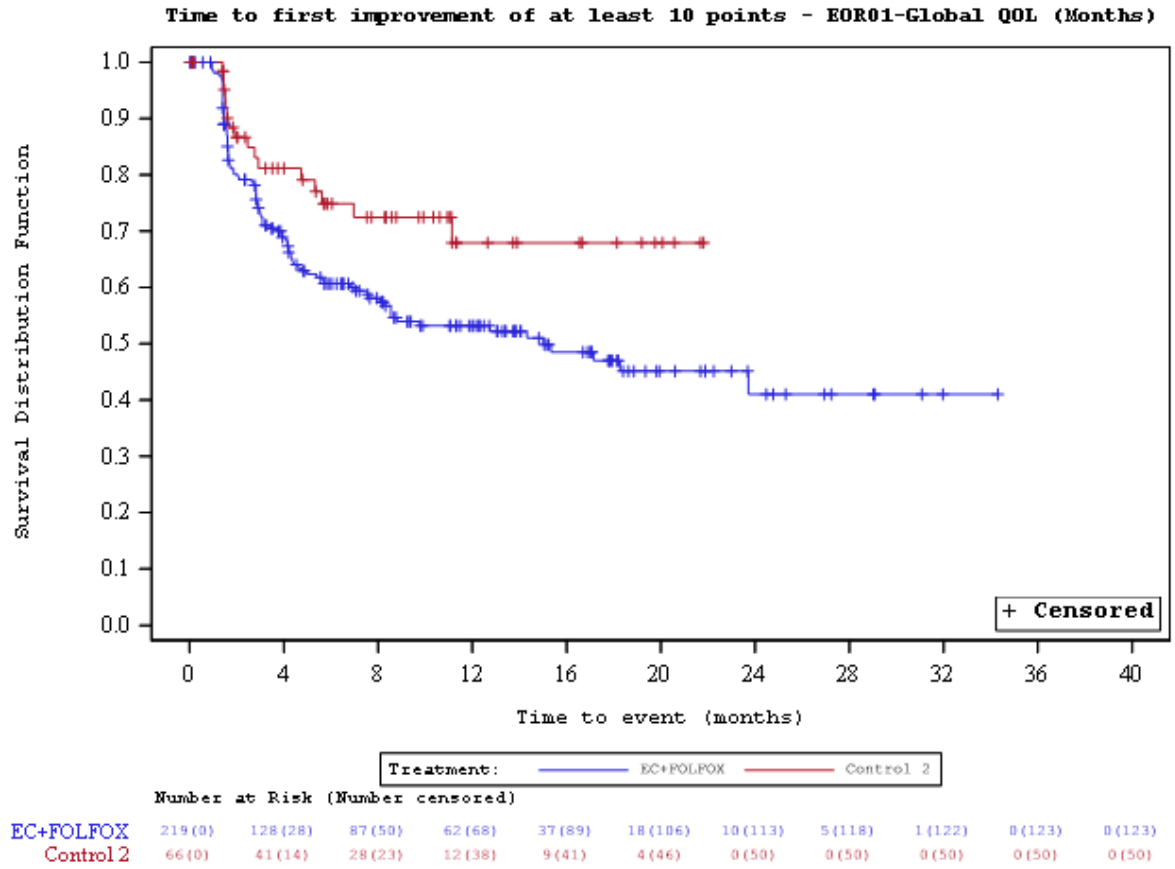


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

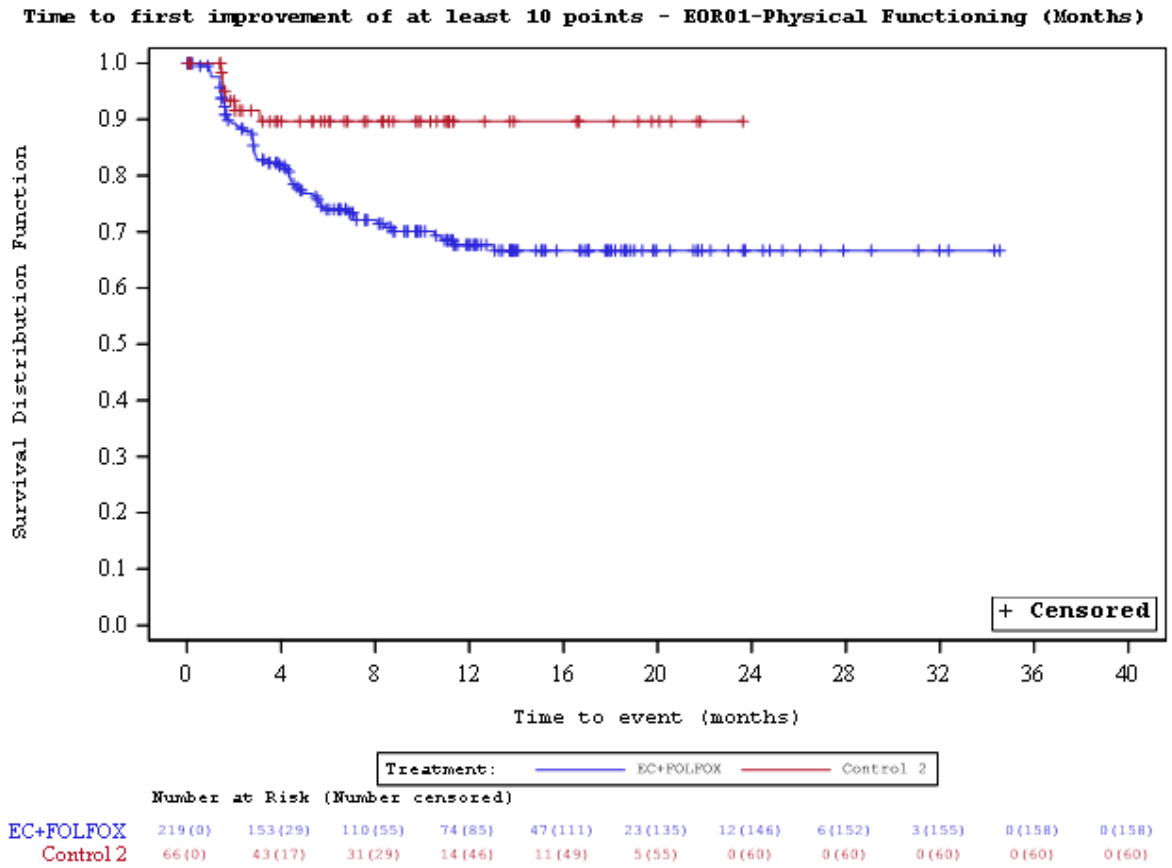


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Körperliche Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

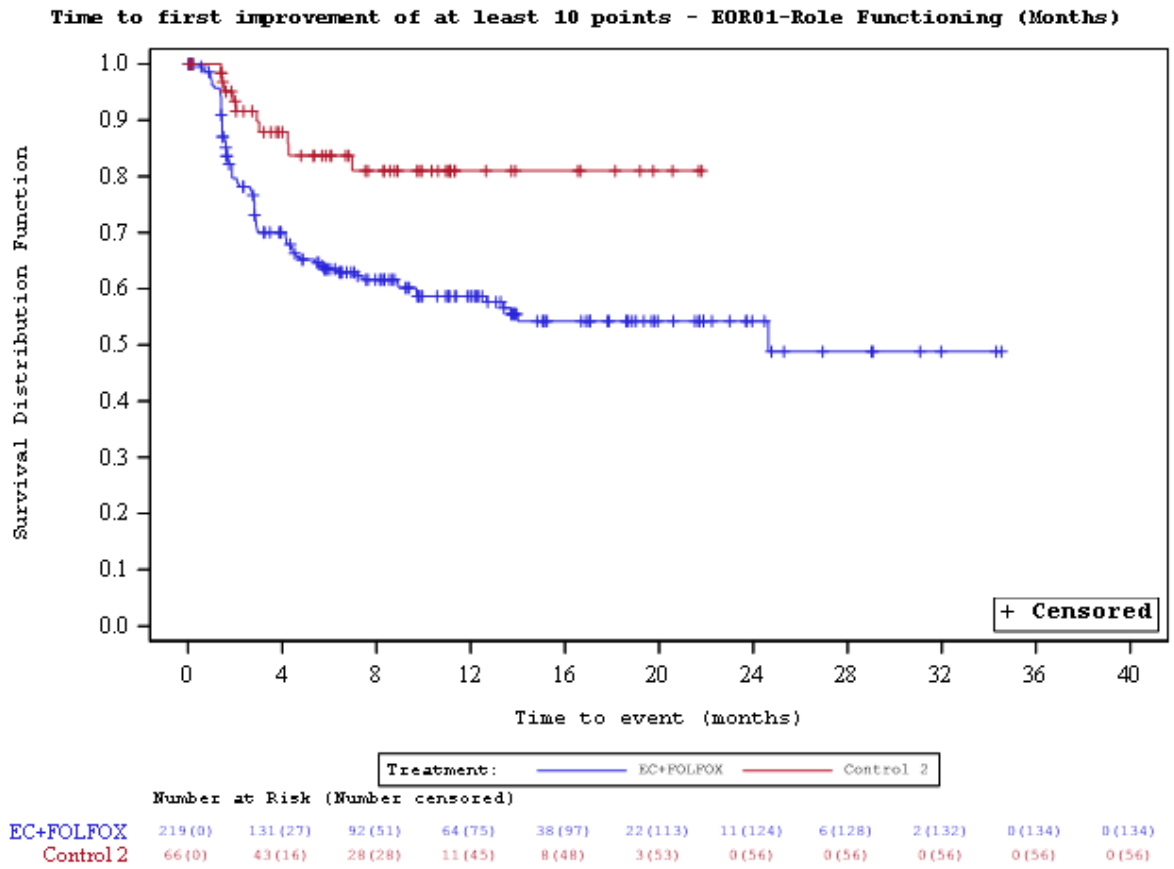


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

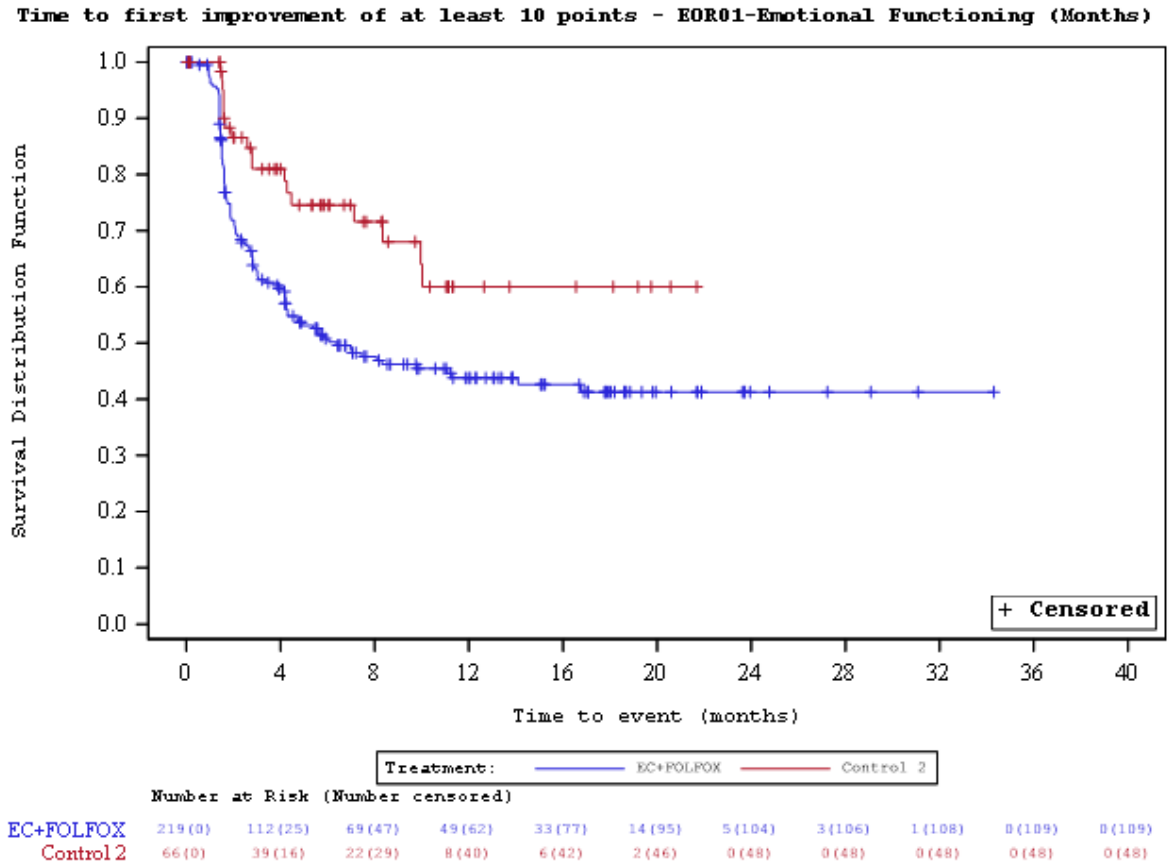


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Emotionale Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

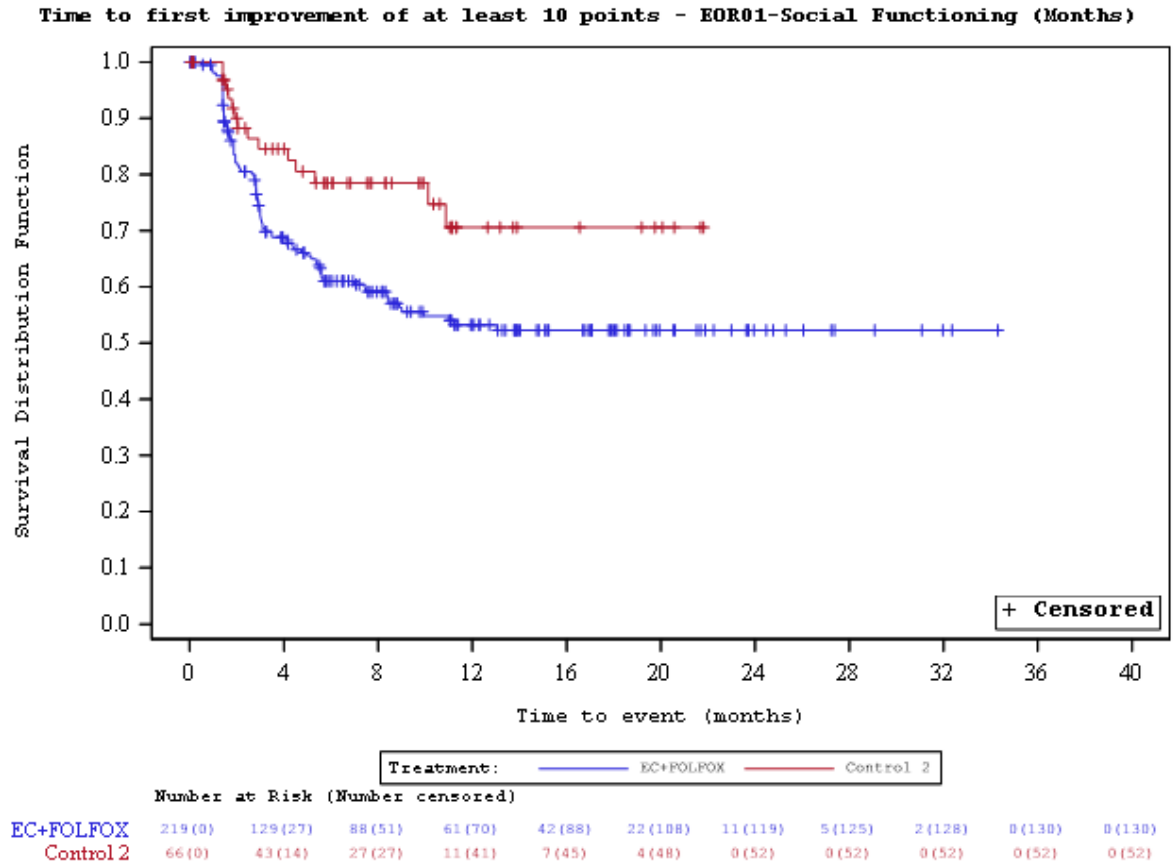


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 Soziale Funktion (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS [Patienten mit Baseline-Erhebung und min. einer Post-Baseline-Erhebung])

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

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

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
BREAKWATER	UE wurden gemäß MedDRA Version 27.1 kodiert und der Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 bewertet. Als UE werden sämtliche Ereignisse betrachtet, die während der Behandlungsphase (ab dem Start der Therapie) und bis 28 Tage nach dem Ende der Therapie auftraten (oder vor Beginn der antineoplastischen Folgetherapie minus 1 Tag, je nachdem, was zuerst eintritt) oder sich verschlechterten. Darüber hinaus werden neu auftretende SUE, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden kann, auch über diesen Zeitraum hinaus erfasst. Folgende UE werden betrachtet: • Gesamtraten der UE[a] o Jegliche UE o SUE o Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) o UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten[b] o SOC und PT für zum Therapieabbruch führende UE (deskriptive Auswertung) • Häufige UE nach SOC und PT o SOC und PT für UE, die bei ≥10% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind o SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind **Statistische Analysen** Es wird eine Ereigniszeitanalyse der Zeit von Start der Therapie bis zum ersten Auftreten des jeweiligen UE durchgeführt. Patienten, bei denen bis zum Ende der Behandlungsphase + 28 Tage das jeweilige UE nicht aufgetreten war oder die verstorben waren ohne das jeweilige UE erlitten zu haben, werden zum früheren der beiden Zeitpunkte zensiert.

Studie	Operationalisierung
	Der Behandlungsunterschied wird anhand des HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt, welches auf Basis eines nicht stratifizierten Cox-Regressionsmodells berechnet wurde. Zur Beurteilung des Behandlungsunterschieds wird der p-Wert eines zweiseitigen nicht stratifizierten Log-Rank-Tests herangezogen. Darüber hinaus wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt und es werden mediane Ereigniszeiten und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Dabei basieren die Konfidenzintervalle für Mediane auf der Brookmeyer-Crowley-Methode [43]. **Population** Der Endpunkt wird auf Basis der Safety-Population analysiert. **Datenschnitt** Phase 3-Teil: 06.01.2025 Kohorte 3-Teil: 06.01.2026
a: Die Gesamtraten UE werden mit und ohne Ausschluss post hoc definierter Progressionsereignisse betrachtet. Die Analysen ohne krankheitsbezogene Ereignisse werden als Hauptanalysen angesehen um eine Doppelerfassung auszuschließen. Potenzielle Progressionsereignisse werden im Rahmen der Wirksamkeit bewertet. Die Auflistung ausgeschlossener PT befindet sich in Anhang 4-G. b: Bei den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, werden alle UE betrachtet, die entweder zum Abbruch von Encorafenib, Cetuximab oder einer anderen Studienmedikation geführt haben. Die Analysen getrennt nach Studienmedikation werden ergänzend in Anhang 4-G dargestellt. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

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 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse 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
BREAKWATER (SUE, schwere UE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten) Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	nein	Ja	ja	ja	niedrig
BREAKWATER (restliche Operationali-sierungen der UE) Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	niedrig	nein	Ja	ja	ja	hoch
BREAKWATER (SUE, schwere UE, UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten) Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	nein	Ja	ja	ja	niedrig
BREAKWATER (restliche Operationali-sierungen der UE) Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ITT: Intention To Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-47 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Die Auswertung der Endpunkte basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten der Safety-Population wurden nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studienbehandlung, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen zugeordnet.

Obwohl UE überwiegend patientenberichtet sind, wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei den SUE und schweren UE als gering eingeschätzt, da für diese Einteilung der UE klar definierte Kriterien existieren, so dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Für die zum Therapieabbruch führenden UE wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering eingeschätzt, da im Studienprotokoll der Therapieabbruch aufgrund inakzeptabler Toxizität präspezifiziert wurde.

Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial für den Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 ist für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE als niedrig einzustufen. Das Verzerrungspotenzial für den Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE ist aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

Für die restlichen Operationalisierungen der UE wird aufgrund der fehlenden Verblindung von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

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

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
UE	232/232 (100,0)	0,07 [0,07; 0,10]	227/229 (99,1)	0,07 [0,07; 0,10]	1,15 [0,95; 1,38]; 0,1453
SUE	107/232 (46,1)	15,41 [10,71; N.E.]	89/229 (38,9)	13,17 [11,37; N.E.]	0,95 [0,72; 1,27]; 0,7391
Schwere UE	199/232 (85,8)	1,54 [0,95; 1,94]	163/229 (71,2)	2,30 [1,71; 3,61]	**1,31 [1,07; 1,61]; 0,0113**
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	62/232 (26,7)	N.E. [30,78; N.E.]	40/229 (17,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,16 [0,78; 1,74]; 0,4668

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
UE	232/232 (100,0)	0,07 [0,07; 0,10]	67/68 (98,5)	0,07 [0,07; 0,10]	1,20 [0,91; 1,59]; 0,1599
SUE	107/232 (46,1)	15,41 [10,71; N.E.]	30/68 (44,1)	11,93 [7,52; N.E.]	0,92 [0,61; 1,37]; 0,6692
Schwere UE	199/232 (85,8)	1,54 [0,95; 1,94]	56/68 (82,4)	2,53 [1,41; 3,81]	1,18 [0,88; 1,59]; 0,2860
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	62/232 (26,7)	N.E. [30,78; N.E.]	7/68 (10,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,26 [1,03; 4,94]; 0,0359**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Es zeigte sich im Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 bei den schweren UE ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 1,31 [1,07; 1,61]; p=0,0113). Für UE, SUE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 zeigte sich bei den UE, die zum Abbruch der Studienmedikation (Encorafenib oder Cetuximab oder anderer Studienmedikation) führten, ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 2,26 [1,03; 4,94]; p=0,0359). Für UE, SUE und schwere UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten Ereignisse sind in Abbildung 25 und Abbildung 26 dargestellt, weitere Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

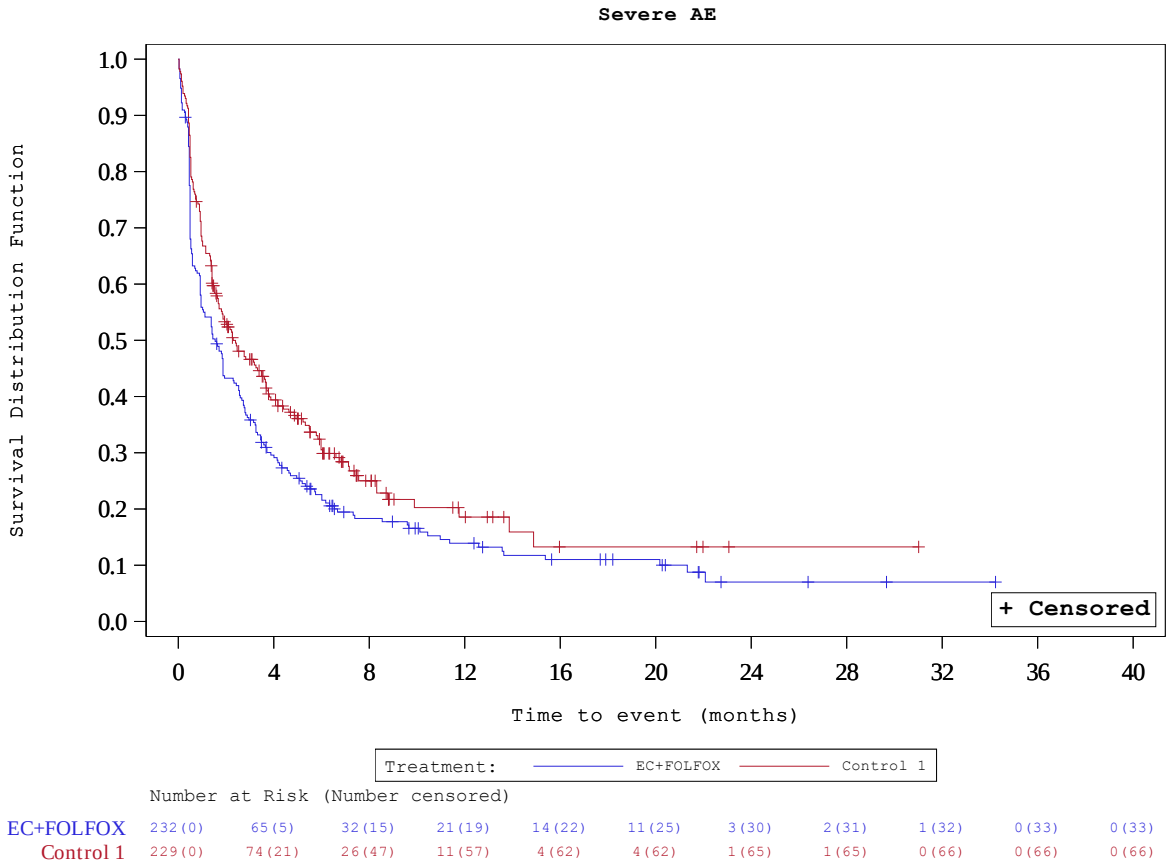


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten schweren UE (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

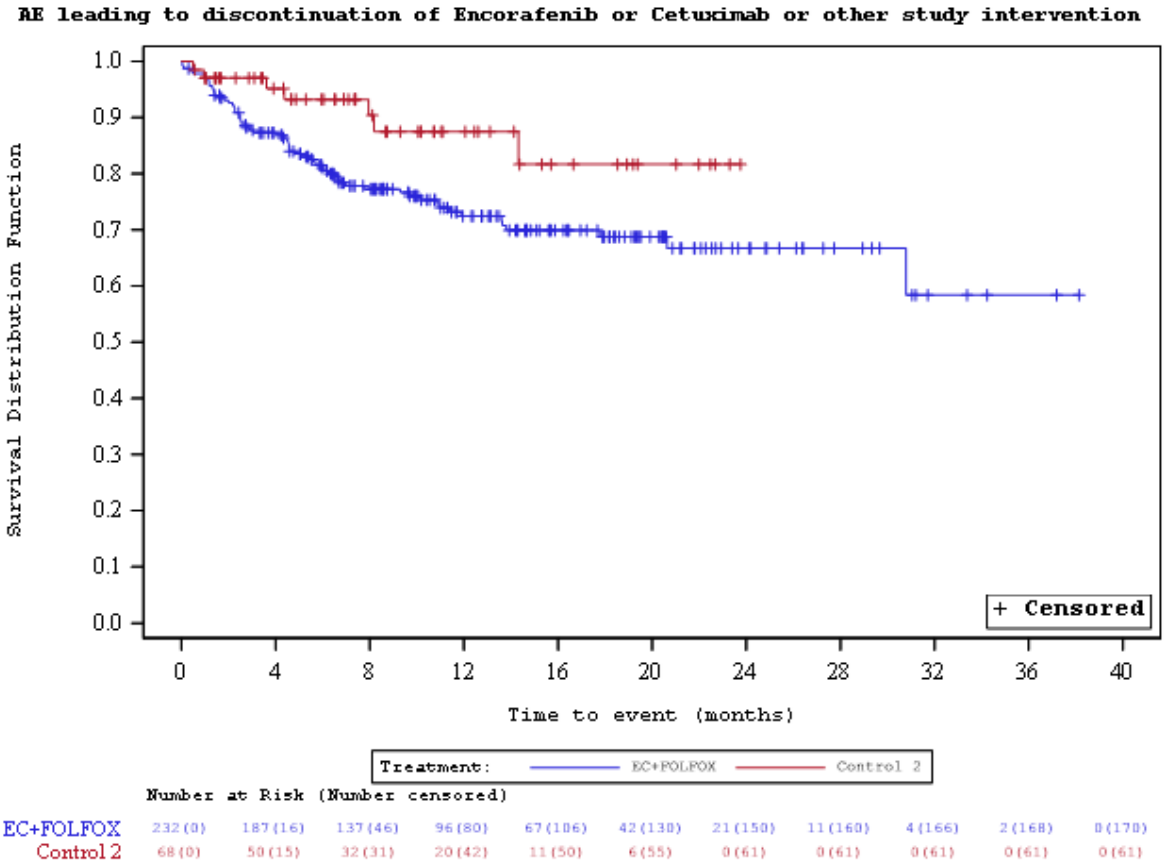


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2), aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschte Ereignisse ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	231/232 (99,6)	0,10 [0,07; 0,16]	220/229 (96,1)	0,16 [0,10; 0,33]	**1,27 [1,05; 1,53]; 0,0129**

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	72/232 (31,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	59/229 (25,8)	30,16 [30,16; N.E.]	0,94 [0,66; 1,34]; 0,7386
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	139/232 (59,9)	6,18 [5,39; 10,12]	90/229 (39,3)	N.E. [6,77; N.E.]	1,28 [0,98; 1,67]; 0,0679
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	38/232 (16,4)	N.E. [30,78; N.E.]	22/229 (9,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,24 [0,72; 2,11]; 0,4378
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	231/232 (99,6)	0,10 [0,07; 0,16]	64/68 (94,1)	0,30 [0,10; 0,49]	**1,57 [1,19; 2,08]; 0,0015**
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	72/232 (31,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	16/68 (23,5)	N.E. [13,80; N.E.]	1,17 [0,68; 2,01]; 0,5713
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	139/232 (59,9)	6,18 [5,39; 10,12]	31/68 (45,6)	10,71 [5,26; 19,84]	1,20 [0,82; 1,78]; 0,3495
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	38/232 (16,4)	N.E. [30,78; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,00 [0,92; 9,74]; 0,0546

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Es zeigte sich sowohl im Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 als auch im Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 bei den UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,53]; p=0,0129 und HR [95%-KI]: 1,57 [1,19; 2,08]; p=0,0015). Für SUE, schwere UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Kaplan-Meier-Kurven für die statistisch signifikanten Ergebnisse sind in Abbildung 27 und Abbildung 28 dargestellt, alle weiteren Kaplan-Meier-Kurven sind Anhang 4-G zu entnehmen.

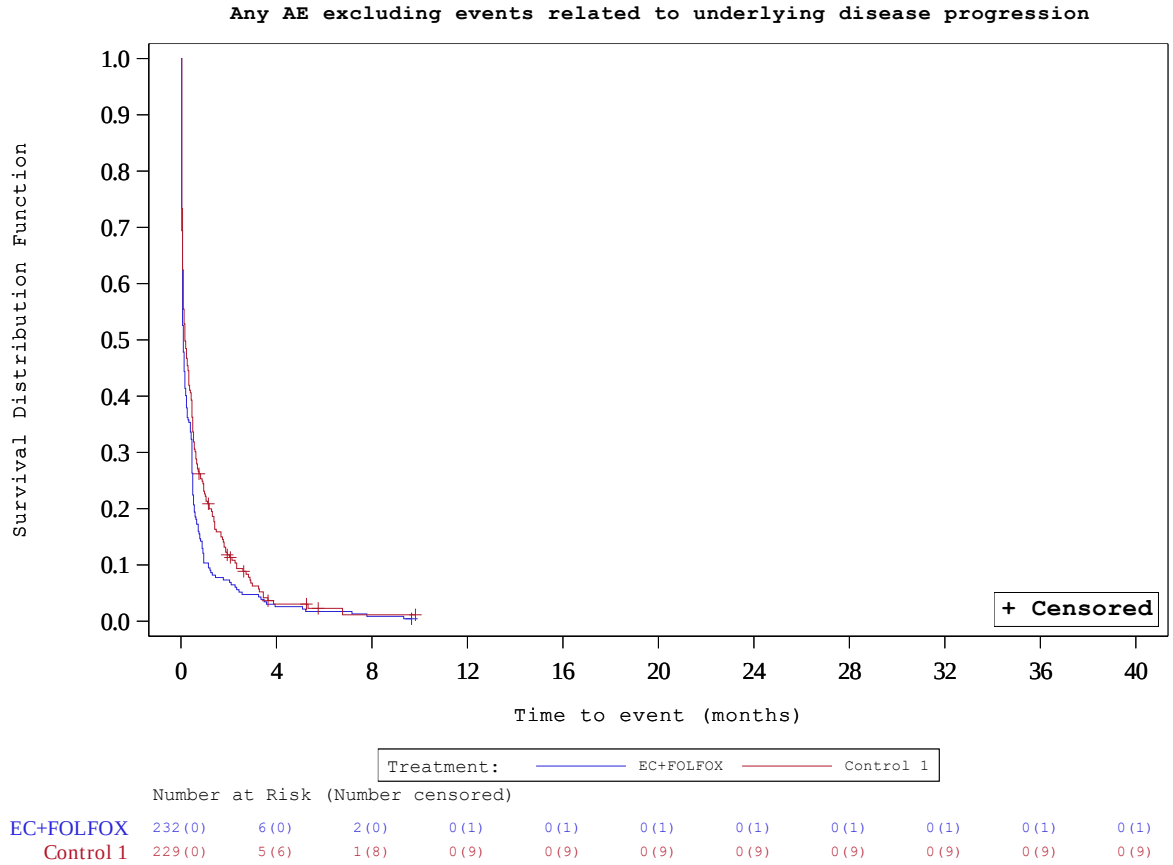


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

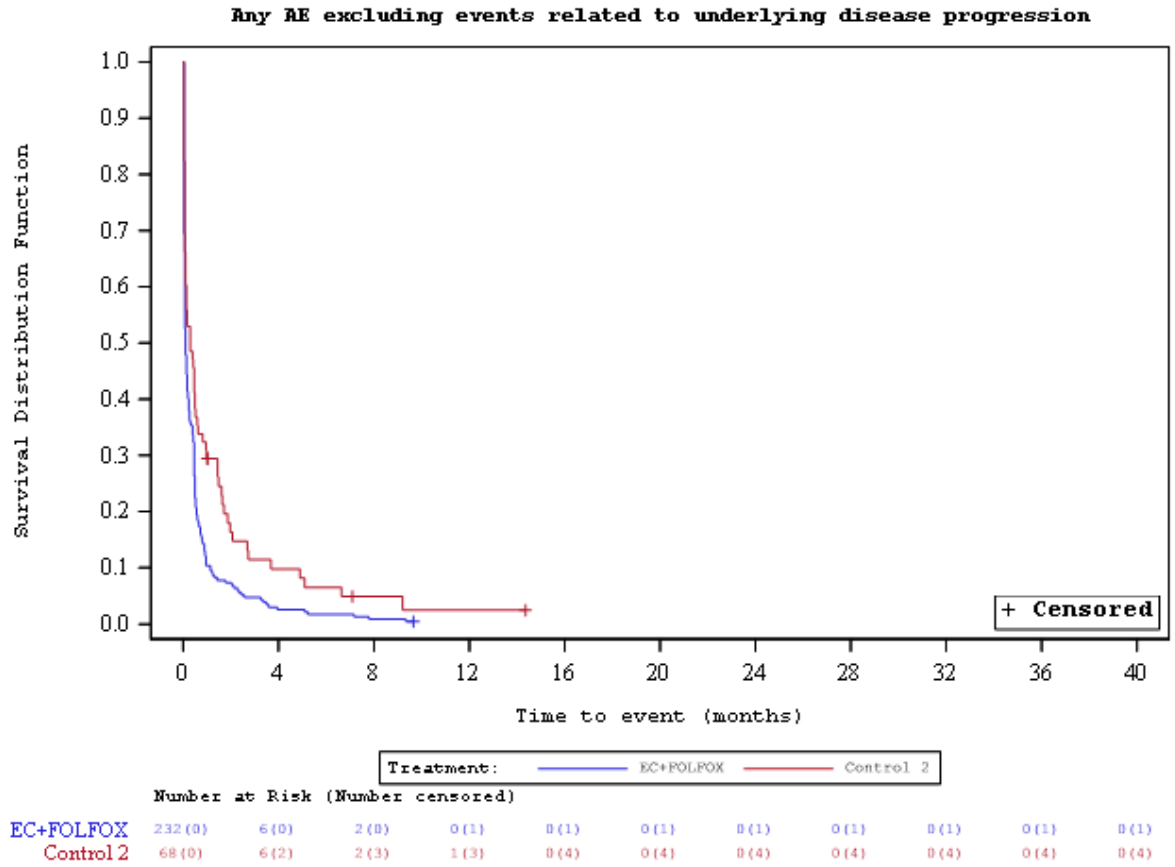


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zum ersten UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (Vergleich: EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)
EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-50: Ergebnisse für jegliche UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	187/232 (80,6)	0,95 [0,49; 1,81]	148/229 (64,6)	1,81 [1,05; 3,29]	**1,29 [1,04; 1,60]; 0,0227**
PT Asthenie	68/232 (29,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	34/229 (14,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,86 [1,23; 2,81]; 0,0030**
PT Brustkorbschmerz	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/229 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,36 [0,45; 4,08]; 0,5845

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Ermüdung	61/232 (26,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	64/229 (27,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,84 [0,59; 1,19]; 0,3204
PT Fieber	67/232 (28,9)	N.E. [26,74; N.E.]	36/229 (15,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,58 [1,05; 2,38]; 0,0263**
PT Ödem peripher	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/229 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,21 [0,53; 2,79]; 0,6483
PT Schleimhaut-entzündung	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	24/229 (10,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,29 [0,77; 2,18]; 0,3369
PT Schmerz	19/232 (8,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/229 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,77 [1,02; 7,53]; 0,0378**
PT Unwohlsein	20/232 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	23/229 (10,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,75 [0,41; 1,37]; 0,3439
SOC Augenerkrankung-en	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/229 (5,7)	30,16 [30,16; N.E.]	**1,97 [1,03; 3,75]; 0,0369**
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	112/232 (48,3)	12,58 [7,33; N.E.]	89/229 (38,9)	12,22 [8,28; N.E.]	1,01 [0,76; 1,34]; 0,9512
PT Dysphonie	8/232 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,59 [0,23; 1,49]; 0,2547
PT Dyspnoe	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/229 (8,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,92 [0,50; 1,71]; 0,8029
PT Epistaxis	41/232 (17,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	32/229 (14,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,96 [0,60; 1,53]; 0,8551
PT Husten	24/232 (10,3)	N.E. [34,86; N.E.]	12/229 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,55 [0,77; 3,12]; 0,2193
PT Lungenembolie	9/232 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/229 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,76 [0,31; 1,88]; 0,5490
PT Rhinorrhoe	11/232 (4,7)	N.E. [34,96; N.E.]	9/229 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,87 [0,36; 2,14]; 0,7674
PT Schluckauf	6/232 (2,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/229 (5,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,42 [0,16; 1,09]; 0,0671
SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	21/232 (9,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/229 (4,4)	32,20 [N.E.; N.E.]	1,39 [0,65; 2,99]; 0,3987
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	188/232 (81,0)	0,99 [0,89; 1,61]	79/229 (34,5)	34,33 [8,34; 34,33]	**3,56 [2,73; 4,65]; <0,0001**
PT Alopezie	53/232 (22,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	26/229 (11,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,86 [1,16; 2,97]; 0,0087**

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Ausschlag	70/232 (30,2)	N.E. [23,95; N.E.]	9/229 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**6,88 [3,42; 13,81]; <0,0001**
PT Dermatitis akneiform	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/229 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**19,53 [4,73; 80,73]; <0,0001**
PT Hauthyperpigmentierung	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/229 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**5,80 [2,60; 12,91]; <0,0001**
PT Hautläsion	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/229 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,22 [0,94; 19,00]; 0,0424**
PT Nagelerkrankung	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/229 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	37/232 (15,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	23/229 (10,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,21 [0,72; 2,06]; 0,4693
PT Pigmentierungsstörung	17/232 (7,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/229 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**8,65 [2,00; 37,45]; 0,0005**
PT Pruritus	32/232 (13,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/229 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,41 [1,49; 7,79]; 0,0021**
PT Trockene Haut	38/232 (16,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,72 [1,38; 5,36]; 0,0027**
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	31/229 (13,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,03 [0,64; 1,65]; 0,8991
PT Hämaturie	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/229 (1,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,82 [0,56; 5,90]; 0,3115
PT Proteinurie	6/232 (2,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	18/229 (7,9)	N.E. [17,97; N.E.]	**0,18 [0,07; 0,47]; 0,0001**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	145/232 (62,5)	4,37 [3,22; 6,31]	113/229 (49,3)	5,09 [3,35; 11,76]	1,11 [0,87; 1,43]; 0,4027
PT Anämie	107/232 (46,1)	12,65 [7,62; 21,16]	58/229 (25,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,57 [1,14; 2,16]; 0,0056**
PT Febrile Neutropenie	5/232 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,43 [0,15; 1,23]; 0,1035
PT Neutropenie	56/232 (24,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	57/229 (24,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,90 [0,62; 1,30]; 0,5504
PT Thrombozytopenie	32/232 (13,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	21/229 (9,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,21 [0,70; 2,11]; 0,4973
SOC Erkrankungen des	202/232 (87,1)	0,46 [0,16; 0,53]	196/229 (85,6)	0,26 [0,16; 0,46]	0,93 [0,77; 1,14]; 0,4872

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Gastrointestinal-trakts					
PT Abdominale Beschwerden	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/229 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,05 [0,55; 7,59]; 0,2749
PT Abdominalschmerz	47/232 (20,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	53/229 (23,1)	N.E. [23,16; N.E.]	**0,65 [0,43; 0,96]; 0,0306**
PT Bauch aufgetrieben	14/232 (6,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,41 [0,59; 3,39]; 0,4413
PT Darmobstruktion	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/229 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,86 [0,36; 2,07]; 0,7441
PT Diarrhö	97/232 (41,8)	21,13 [11,01; N.E.]	115/229 (50,2)	3,75 [2,30; N.E.]	**0,59 [0,45; 0,78]; 0,0001**
PT Erbrechen	84/232 (36,2)	N.E. [18,33; N.E.]	51/229 (22,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,59 [1,12; 2,26]; 0,0091**
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	6/232 (2,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,35 [0,13; 0,97]; 0,0354**
PT Hämorrhoiden	24/232 (10,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,40 [1,07; 5,38]; 0,0290**
PT Obstipation	63/232 (27,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	52/229 (22,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,93 [0,64; 1,35]; 0,7119
PT Schmerzen Oberbauch	24/232 (10,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/229 (8,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,98 [0,53; 1,82]; 0,9561
PT Stomatitis	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	33/229 (14,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,87 [0,54; 1,40]; 0,5593
PT Übelkeit	125/232 (53,9)	5,26 [1,77; 17,48]	114/229 (49,8)	3,75 [1,48; N.E.]	0,99 [0,77; 1,28]; 0,9719
PT Zahnfleischbluten	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/229 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,44 [0,74; 15,92]; 0,0928
SOC Erkrankungen des Immunsystems	25/232 (10,8)	N.E. [29,93; N.E.]	15/229 (6,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,24 [0,65; 2,38]; 0,5123
PT Arzneimittelüber-empfindlichkeit	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/229 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,53 [0,69; 9,23]; 0,1457
SOC Erkrankungen des Nervensystems	191/232 (82,3)	1,41 [1,05; 1,84]	165/229 (72,1)	1,81 [0,95; 2,33]	1,13 [0,92; 1,39]; 0,2349
PT Dysgeusie	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	32/229 (14,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,93 [0,58; 1,51]; 0,7830
PT Kopfschmerzen	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/229 (8,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,53 [0,88; 2,68]; 0,1313

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Neurotoxizität	26/232 (11,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/229 (8,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,31 [0,72; 2,36]; 0,3767
PT Parästhesie	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/229 (8,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,53 [0,87; 2,70]; 0,1341
PT Periphere Neuropathie	64/232 (27,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	54/229 (23,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,99 [0,68; 1,42]; 0,9429
PT Periphere sensorische Neuropathie	62/232 (26,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	54/229 (23,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,01 [0,70; 1,45]; 0,9718
PT Schwindelgefühl	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	21/229 (9,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,91 [0,50; 1,66]; 0,7657
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	5/232 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/229 (4,4)	27,63 [27,63; N.E.]	**0,28 [0,09; 0,86]; 0,0192**
SOC Gefäßerkrankungen	36/232 (15,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	51/229 (22,3)	27,89 [27,89; N.E.]	**0,51 [0,33; 0,80]; 0,0024**
PT Hypertonie	9/232 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	35/229 (15,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,19 [0,09; 0,39]; <0,0001**
PT Hypotonie	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/229 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,92 [0,81; 10,54]; 0,0877
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/229 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,08 [1,98; 8,40]; <0,0001**
PT Melanozytischer Nävus	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/229 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
SOC Herzerkrankungen	26/232 (11,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/229 (8,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,07 [0,59; 1,97]; 0,8145
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123/232 (53,0)	9,49 [7,36; 14,13]	98/229 (42,8)	8,48 [7,36; 9,43]	0,90 [0,69; 1,18]; 0,4553
PT COVID-19	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	28/229 (12,2)	N.E. [16,66; N.E.]	0,76 [0,45; 1,26]; 0,2851
PT Harnwegsinfektion	23/232 (9,9)	N.E. [30,00; N.E.]	16/229 (7,0)	N.E. [24,74; N.E.]	0,84 [0,44; 1,64]; 0,6177
PT Infektion der oberen Atemwege	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/229 (8,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,52 [0,26; 1,02]; 0,0548
PT Nasopharyngitis	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,94 [0,38; 2,35]; 0,8946

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Paronychie	20/232 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/229 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,46 [0,91; 6,68]; 0,0678
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	17/232 (7,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/229 (5,7)	N.E. [24,57; N.E.]	0,96 [0,46; 2,01]; 0,9197
SOC Psychiatrische Erkrankungen	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	38/229 (16,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,90 [0,58; 1,40]; 0,6437
PT Schlaflosigkeit	29/232 (12,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	17/229 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,36 [0,74; 2,49]; 0,3186
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	133/232 (57,3)	8,61 [6,57; 11,30]	50/229 (21,8)	N.E. [17,25; N.E.]	**2,37 [1,71; 3,29]; <0,0001**
PT Arthralgie	73/232 (31,5)	N.E. [18,92; N.E.]	12/229 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,67 [2,52; 8,62]; <0,0001**
PT Myalgie	38/232 (16,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/229 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,25 [1,56; 6,76]; 0,0009**
PT Rückenschmerzen	24/232 (10,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	16/229 (7,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,01 [0,53; 1,93]; 0,9766
PT Schmerz in einer Extremität	21/232 (9,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,88 [0,82; 4,31]; 0,1289
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	144/232 (62,1)	3,45 [2,10; 4,83]	99/229 (43,2)	13,86 [6,93; N.E.]	**1,48 [1,15; 1,92]; 0,0026**
PT Appetit vermindert	87/232 (37,5)	24,34 [22,31; N.E.]	62/229 (27,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,32 [0,95; 1,84]; 0,0948
PT Hypalbuminämie	30/232 (12,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/229 (6,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,93 [1,02; 3,64]; 0,0392**
PT Hyperglykämie	20/232 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/229 (1,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,10 [1,39; 12,07]; 0,0057**
PT Hypokaliämie	41/232 (17,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	26/229 (11,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,34 [0,81; 2,19]; 0,2505
PT Hypokalzämie	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/229 (3,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,31 [0,50; 3,40]; 0,5821
PT Hypomagnesiämie	38/232 (16,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,82 [1,43; 5,54]; 0,0017**
PT Hyponatriämie	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,87 [0,38; 2,01]; 0,7450
PT Hypophosphatämie	14/232 (6,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/229 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,08 [1,17; 14,24]; 0,0171**

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Untersuchungen	164/232 (70,7)	1,45 [0,92; 2,37]	138/229 (60,3)	2,79 [2,07; 3,71]	**1,28 [1,02; 1,61]; 0,0363**
PT Alaninamino-transferase erhöht	29/232 (12,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	28/229 (12,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,91 [0,54; 1,54]; 0,7290
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,14 [0,53; 2,47]; 0,7404
PT Aspartatamino-transferase erhöht	31/232 (13,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	33/229 (14,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,81 [0,50; 1,33]; 0,4060
PT Bilirubin im Blut erhöht	9/232 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/229 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,73 [0,30; 1,81]; 0,4973
PT Elektrokardio-gramm QT verlängert	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/229 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**9,73 [1,25; 75,40]; 0,0075**
PT Gewicht erniedrigt	44/232 (19,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	22/229 (9,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,78 [1,07; 2,99]; 0,0256**
PT Leukozytenzahl erniedrigt	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	32/229 (14,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,30 [0,82; 2,06]; 0,2595
PT Lipase erhöht	52/232 (22,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	27/229 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,86 [1,17; 2,97]; 0,0077**
PT Lymphozytenzahl erniedrigt	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/229 (2,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,63 [0,60; 4,43]; 0,3351
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	79/232 (34,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	67/229 (29,3)	N.E. [21,85; N.E.]	1,14 [0,82; 1,58]; 0,4528
PT Thrombozytenzahl vermindert	53/232 (22,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	32/229 (14,0)	N.E. [25,79; N.E.]	1,48 [0,95; 2,29]; 0,0818
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45/232 (19,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	29/229 (12,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,11 [0,69; 1,79]; 0,6574
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/229 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,34 [0,60; 2,96]; 0,4692
PT Sturz	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/229 (1,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,00 [0,63; 6,37]; 0,2336

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	187/232 (80,6)	0,95 [0,49; 1,81]	47/68 (69,1)	1,71 [0,59; 2,69]	1,11 [0,80; 1,53]; 0,5444
PT Asthenie	68/232 (29,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/68 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,45 [1,18; 5,11]; 0,0131**
PT Brustkorbschmerz	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,46 [0,16; 1,36]; 0,1500
PT Ermüdung	61/232 (26,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	27/68 (39,7)	N.E. [4,63; N.E.]	**0,56 [0,36; 0,89]; 0,0121**
PT Fieber	67/232 (28,9)	N.E. [26,74; N.E.]	6/68 (8,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,10 [1,35; 7,16]; 0,0051**
PT Ödem peripher	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,91 [0,30; 2,73]; 0,8628
PT Schleimhautent-zündung	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/68 (13,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,02 [0,49; 2,12]; 0,9693
PT Schmerz	19/232 (8,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,11 [0,38; 3,28]; 0,8487
PT Unwohlsein	20/232 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/68 (8,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,86 [0,34; 2,14]; 0,7474
SOC Augenerkrank-ungen	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/68 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,00 [0,46; 2,16]; 0,9912
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	112/232 (48,3)	12,58 [7,33; N.E.]	25/68 (36,8)	N.E. [7,39; N.E.]	1,18 [0,76; 1,82]; 0,4573
PT Dyspnoe	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,15 [0,43; 3,03]; 0,7814
PT Epistaxis	41/232 (17,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/68 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,27 [0,59; 2,71]; 0,5368
PT Husten	24/232 (10,3)	N.E. [34,86; N.E.]	6/68 (8,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,94 [0,38; 2,32]; 0,8982
PT Lungenembolie	9/232 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/68 (10,3)	N.E. [19,84; N.E.]	**0,30 [0,11; 0,82]; 0,0130**
PT Rhinorrhoe	11/232 (4,7)	N.E. [34,96; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,78 [0,21; 2,83]; 0,7025
SOC Erkrankungen der	21/232 (9,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,50 [0,58; 10,67]; 0,2006

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	188/232 (81,0)	0,99 [0,89; 1,61]	28/68 (41,2)	18,07 [6,08; N.E.]	**2,85 [1,91; 4,24]; <0,0001**
PT Alopezie	53/232 (22,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/68 (22,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,90 [0,51; 1,59]; 0,7133
PT Ausschlag	70/232 (30,2)	N.E. [23,95; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	**19,79 [2,75; 142,49]; <0,0001**
PT Dermatitis akneiform	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Hauthyperpigmentierung	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,09 [1,27; 13,21]; 0,0105**
PT Hautläsion	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Nagelerkrankung	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Palmar-plantares Erythrodysästhesie-syndrom	37/232 (15,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,82 [0,71; 4,63]; 0,2032
PT Pigmentierungs-störung	17/232 (7,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Pruritus	32/232 (13,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	**7,97 [1,09; 58,42]; 0,0151**
PT Trockene Haut	38/232 (16,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,93 [0,76; 4,91]; 0,1618
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/68 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,09 [0,55; 2,17]; 0,8052
PT Hämaturie	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,79 [0,22; 2,89]; 0,7246
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	145/232 (62,5)	4,37 [3,22; 6,31]	30/68 (44,1)	9,23 [3,48; N.E.]	1,42 [0,96; 2,11]; 0,0776
PT Anämie	107/232 (46,1)	12,65 [7,62; 21,16]	18/68 (26,5)	N.E. [17,05; N.E.]	1,63 [0,99; 2,69]; 0,0519
PT Neutropenie	56/232 (24,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	18/68 (26,5)	N.E. [19,55; N.E.]	0,85 [0,50; 1,44]; 0,5283

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Thrombozytopenie	32/232 (13,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,09 [0,98; 17,07]; 0,0362**
SOC Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	202/232 (87,1)	0,46 [0,16; 0,53]	62/68 (91,2)	0,16 [0,10; 0,49]	0,79 [0,60; 1,06]; 0,1112
PT Abdominale Beschwerden	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,11 [0,27; 16,75]; 0,4681
PT Abdominalschmerz	47/232 (20,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/68 (22,1)	N.E. [15,44; N.E.]	0,75 [0,42; 1,34]; 0,3275
PT Bauch aufgetrieben	14/232 (6,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,16 [0,33; 4,04]; 0,8204
PT Darmobstruktion	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/68 (8,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,45 [0,17; 1,21]; 0,1054
PT Diarrhö	97/232 (41,8)	21,13 [11,01; N.E.]	34/68 (50,0)	6,70 [3,35; N.E.]	**0,65 [0,44; 0,97]; 0,0320**
PT Erbrechen	84/232 (36,2)	N.E. [18,33; N.E.]	22/68 (32,4)	N.E. [9,23; N.E.]	1,11 [0,69; 1,78]; 0,6675
PT Hämorrhoiden	24/232 (10,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,96 [0,59; 6,55]; 0,2630
PT Obstipation	63/232 (27,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/68 (29,4)	N.E. [9,10; N.E.]	0,68 [0,41; 1,13]; 0,1383
PT Schmerzen Oberbauch	24/232 (10,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,50 [0,52; 4,34]; 0,4508
PT Stomatitis	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/68 (14,7)	N.E. [17,02; N.E.]	0,88 [0,43; 1,77]; 0,7107
PT Übelkeit	125/232 (53,9)	5,26 [1,77; 17,48]	40/68 (58,8)	2,73 [1,45; 9,30]	0,81 [0,56; 1,15]; 0,2367
PT Zahnfleischbluten	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
SOC Erkrankungen des Immunsystems	25/232 (10,8)	N.E. [29,93; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	5,81 [0,78; 43,09]; 0,0511
PT Arzneimittelüber-empfindlichkeit	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,26 [0,29; 17,86]; 0,4260
SOC Erkrankungen des Nervensystems	191/232 (82,3)	1,41 [1,05; 1,84]	28/68 (41,2)	13,96 [5,98; N.E.]	**3,06 [2,05; 4,58]; <0,0001**
PT Dysgeusie	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,23 [0,99; 10,50]; 0,0392**
PT Kopfschmerzen	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/68 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,93 [0,46; 1,88]; 0,8237

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Neurotoxizität	26/232 (11,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	**7,63 [1,04; 56,22]; 0,0184**
PT Parästhesie	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Periphere Neuropathie	64/232 (27,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	**19,12 [2,65; 137,76]; <0,0001**
PT Periphere sensorische Neuropathie	62/232 (26,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**6,28 [1,97; 20,02]; 0,0004**
PT Schwindelgefühl	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,41 [0,48; 4,12]; 0,5253
SOC Gefäßerkrankungen	36/232 (15,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	19/68 (27,9)	N.E. [10,58; N.E.]	**0,43 [0,24; 0,75]; 0,0022**
PT Hypertonie	9/232 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/68 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,20 [0,08; 0,49]; 0,0001**
PT Hypotonie	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,42 [0,31; 6,43]; 0,6444
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,91 [1,21; 12,62]; 0,0137**
PT Melanozytischer Nävus	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
SOC Herzerkrankungen	26/232 (11,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,29 [0,69; 7,57]; 0,1634
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	123/232 (53,0)	9,49 [7,36; 14,13]	30/68 (44,1)	7,66 [4,96; N.E.]	0,94 [0,63; 1,40]; 0,7461
PT COVID-19	34/232 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,59 [0,79; 8,46]; 0,1015
PT Harnwegsinfektion	23/232 (9,9)	N.E. [30,00; N.E.]	7/68 (10,3)	N.E. [21,65; N.E.]	0,65 [0,27; 1,54]; 0,3188
PT Infektion der oberen Atemwege	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,70 [0,39; 7,43]; 0,4751
PT Nasopharyngitis	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,48 [0,17; 1,40]; 0,1723
PT Paronychie	20/232 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,15 [0,50; 9,25]; 0,2919

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Leber- und Gallenerkrankungen	17/232 (7,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,42 [0,41; 4,84]; 0,5759
SOC Psychiatrische Erkrankungen	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/68 (20,6)	N.E. [20,47; N.E.]	0,72 [0,39; 1,33]; 0,2933
PT Schlaflosigkeit	29/232 (12,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/68 (14,7)	N.E. [20,47; N.E.]	0,69 [0,34; 1,43]; 0,3156
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	133/232 (57,3)	8,61 [6,57; 11,30]	19/68 (27,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,02 [1,25; 3,27]; 0,0034**
PT Arthralgie	73/232 (31,5)	N.E. [18,92; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**6,50 [2,05; 20,63]; 0,0002**
PT Myalgie	38/232 (16,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,77 [1,15; 19,78]; 0,0176**
PT Rückenschmerzen	24/232 (10,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/68 (16,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,48 [0,23; 0,98]; 0,0397**
PT Schmerz in einer Extremität	21/232 (9,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,64 [0,62; 11,30]; 0,1724
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	144/232 (62,1)	3,45 [2,10; 4,83]	37/68 (54,4)	7,43 [4,76; 12,06]	1,17 [0,81; 1,68]; 0,4112
PT Appetit vermindert	87/232 (37,5)	24,34 [22,31; N.E.]	23/68 (33,8)	N.E. [7,43; N.E.]	1,04 [0,65; 1,65]; 0,8762
PT Hypalbuminämie	30/232 (12,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,12 [0,98; 17,23]; 0,0355**
PT Hyperglykämie	20/232 (8,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,67 [0,49; 5,63]; 0,4037
PT Hypokaliämie	41/232 (17,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/68 (16,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,94 [0,48; 1,84]; 0,8600
PT Hypokalzämie	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,01 [0,39; 23,29]; 0,2677
PT Hypomagnesiämie	38/232 (16,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Hyponatriämie	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,58 [0,20; 1,66]; 0,3027
PT Hypophosphatämie	14/232 (6,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,24 [0,35; 4,30]; 0,7403
SOC Untersuchungen	164/232 (70,7)	1,45 [0,92; 2,37]	36/68 (52,9)	6,93 [2,27; 19,52]	**1,54 [1,07; 2,21]; 0,0184**

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Alaninaminotrans-ferase erhöht	29/232 (12,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/68 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,00 [0,45; 2,18]; 0,9907
PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,96 [0,45; 8,55]; 0,3608
PT Aspartatamino-transferase erhöht	31/232 (13,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/68 (14,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,84 [0,41; 1,72]; 0,6415
PT Elektrokardio-gramm QT verlängert	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Gewicht erniedrigt	44/232 (19,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/68 (13,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,34 [0,66; 2,75]; 0,4170
PT Leukozytenzahl erniedrigt	43/232 (18,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/68 (20,6)	N.E. [19,52; N.E.]	0,86 [0,47; 1,56]; 0,6099
PT Lipase erhöht	52/232 (22,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,86 [1,40; 10,68]; 0,0050**
PT Lymphozytenzahl erniedrigt	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,51 [0,33; 6,81]; 0,5901
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	79/232 (34,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/68 (29,4)	N.E. [19,52; N.E.]	1,09 [0,67; 1,79]; 0,7245
PT Thrombozytenzahl vermindert	53/232 (22,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,65 [1,32; 10,10]; 0,0075**
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	45/232 (19,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/68 (22,1)	17,05 [13,80; N.E.]	0,64 [0,36; 1,16]; 0,1388
PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	4,15 [0,55; 31,29]; 0,1333
PT Sturz	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,21 [0,27; 5,55]; 0,8021

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

COVID-19: Coronavirus-Krankheit-2019; EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis					

Für die UE nach SOC und PT ergeben sich sowohl Vor- wie Nachteile im Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 und Kontrolle 2. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für eine bessere Übersicht im Anhang 4-G präsentiert.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,15 [0,95; 4,85]; 0,0591
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/229 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,77 [0,34; 1,73]; 0,5238
SOC Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	40/232 (17,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	39/229 (17,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,74 [0,47; 1,16]; 0,1831
PT Darmobstruktion	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/229 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,47 [0,50; 4,33]; 0,4800
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/232 (9,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	24/229 (10,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,67 [0,37; 1,21]; 0,1825
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,82 [0,66; 11,99]; 0,1415
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8/232 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,45 [0,13; 1,49]; 0,1791

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
SOC Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	40/232 (17,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	15/68 (22,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,61 [0,34; 1,11]; 0,1017
PT Darmobstruktion	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,48 [0,16; 1,41]; 0,1706
PT Diarrhö	1/232 (0,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,06 [0,01; 0,57]; 0,0009**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22/232 (9,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,33 [0,46; 3,87]; 0,5963

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Für SUE nach SOC und PT zeigten sich zwischen den Behandlungsarmen EC+FOLFOX und Kontrolle 1 keine statistisch signifikanten Unterschiede. Für den Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in dem schwerwiegenden PT Diarrhö für die Behandlung mit EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 0,06 [0,01; 0,57]; p=0,0009). Die Kaplan-Meier-Kurven werden für eine bessere Übersicht im Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für schwere UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	36/232 (15,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/229 (8,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,28 [0,74; 2,24]; 0,3768
PT Asthenie	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/229 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,88 [0,80; 10,38]; 0,0916
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/229 (5,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,70 [0,32; 1,54]; 0,3714
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/229 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,40 [0,99; 19,60]; 0,0349**
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	67/232 (28,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	43/229 (18,8)	N.E. [15,90; N.E.]	1,31 [0,89; 1,92]; 0,1783
PT Anämie	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/229 (3,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,70 [1,29; 5,67]; 0,0063**
PT Febrile Neutropenie	5/232 (2,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,43 [0,15; 1,23]; 0,1035
PT Neutropenie	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	23/229 (10,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,39 [0,82; 2,36]; 0,2252
SOC Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	53/232 (22,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	46/229 (20,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,87 [0,58; 1,31]; 0,5100
PT Abdominalschmerz	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/229 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,48 [0,68; 9,05]; 0,1547
PT Darmobstruktion	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/229 (2,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,20 [0,44; 3,30]; 0,7240
PT Diarrhö	3/232 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/229 (4,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,22 [0,06; 0,78]; 0,0108**

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Erkrankungen des Nervensystems	61/232 (26,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	27/229 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,81 [1,15; 2,85]; 0,0092**
PT Neurotoxizität	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/229 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Parästhesie	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/229 (1,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,81 [0,57; 5,79]; 0,3099
PT Periphere Neuropathie	18/232 (7,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,63 [0,71; 3,76]; 0,2441
PT Periphere sensorische Neuropathie	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,47 [0,63; 3,45]; 0,3711
SOC Gefäßerkrankungen	8/232 (3,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/229 (5,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,45 [0,18; 1,11]; 0,0761
PT Hypertonie	2/232 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	10/229 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,14 [0,03; 0,64]; 0,0037**
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29/232 (12,5)	N.E. [30,00; N.E.]	20/229 (8,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,98 [0,54; 1,75]; 0,9332
SOC Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/229 (6,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,26 [0,64; 2,46]; 0,5061
SOC Untersuchungen	88/232 (37,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	65/229 (28,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**1,40 [1,02; 1,93]; 0,0419**
PT Leukozytenzahl erniedrigt	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/229 (3,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,56 [0,65; 3,78]; 0,3177
PT Lipase erhöht	40/232 (17,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/229 (6,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,73 [1,48; 5,01]; 0,0008**
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	44/232 (19,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	39/229 (17,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,11 [0,72; 1,72]; 0,6495
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
SOC Allgemeine Erkrankungen und	36/232 (15,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	11/68 (16,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,77 [0,39; 1,51]; 0,4408

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Beschwerden am Verabreichungsort					
PT Asthenie	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,95 [0,27; 3,39]; 0,9386
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/68 (11,8)	N.E. [19,84; N.E.]	**0,33 [0,13; 0,82]; 0,0116**
PT Lungenembolie	6/232 (2,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	7/68 (10,3)	N.E. [19,84; N.E.]	**0,19 [0,06; 0,58]; 0,0011**
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	67/232 (28,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/68 (13,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,05 [1,02; 4,12]; 0,0380**
PT Anämie	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	**8,50 [1,16; 62,07]; 0,0113**
PT Neutropenie	35/232 (15,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/68 (11,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,22 [0,56; 2,63]; 0,6173
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	53/232 (22,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	20/68 (29,4)	N.E. [11,79; N.E.]	0,63 [0,37; 1,05]; 0,0732
PT Abdominalschmerz	11/232 (4,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,57 [0,33; 20,00]; 0,3486
PT Darmobstruktion	12/232 (5,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,50 [0,17; 1,44]; 0,1870
PT Diarrhö	3/232 (1,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/68 (8,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,12 [0,03; 0,48]; 0,0003**
SOC Erkrankungen des Nervensystems	61/232 (26,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	5/68 (7,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,33 [1,34; 8,29]; 0,0060**
PT Neurotoxizität	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
PT Parästhesie	10/232 (4,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Periphere Neuropathie	18/232 (7,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0/68 (0,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	NA [NA; NA]; NA
PT Periphere sensorische Neuropathie	16/232 (6,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1/68 (1,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	3,90 [0,52; 29,39]; 0,1547
SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29/232 (12,5)	N.E. [30,00; N.E.]	3/68 (4,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	2,03 [0,61; 6,72]; 0,2387
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23/232 (9,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/68 (8,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,91 [0,37; 2,24]; 0,8315
SOC Untersuchungen	88/232 (37,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	22/68 (32,4)	19,52 [11,27; N.E.]	1,22 [0,76; 1,94]; 0,4206
PT Leukozytenzahl erniedrigt	13/232 (5,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	2/68 (2,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,83 [0,41; 8,12]; 0,4202
PT Lipase erhöht	40/232 (17,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,87 [1,03; 8,01]; 0,0355**
PT Neutrophilenzahl erniedrigt	44/232 (19,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	14/68 (20,6)	N.E. [19,52; N.E.]	0,91 [0,50; 1,65]; 0,7352
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4/232 (1,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	4/68 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,24 [0,06; 0,95]; 0,0273**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für die schweren UE nach SOC und PT zeigten sich in beiden Vergleichen sowohl statistisch signifikante Vorteile als auch Nachteile für die Behandlung mit EC+FOLFOX. Zu den schweren UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied im Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 zugunsten von EC+FOLFOX zählen der PT Diarrhö und

PT Hypertonie. Zu den schweren UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX im Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 zählen der PT Anämie, der PT Lipase erhöht sowie die SOC Untersuchungen, die SOC Erkrankungen des Nervensystems und die SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Für die schweren UE nach SOC und PT zeigte sich im Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von EC+FOLFOX in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie dem zugehörigen PT Lungenembolie in dem PT Diarrhö, und der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Zu den schweren UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX im Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 zählen die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit zugehörigem PT Anämie, der PT Lipase erhöht und die SOC Erkrankungen des Nervensystems. Die Kaplan-Meier-Kurven werden für eine bessere Übersicht im Anhang 4-G präsentiert.

Für die schweren UE nach SOC und PT zeigen sich insgesamt hohe Raten an abgeschlossenen Ereignissen (Status=Resolved) in den drei Behandlungsarmen. Für den EC+FOLFOX-Arm gilt dies insbesondere für die Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX, bestehend aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (98,3%), PT Anämie (97,0%), PT Lipase erhöht (93,9%), der SOC Untersuchungen (93,6%), SOC Erkrankungen des Nervensystems (64,4%), sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (82,4%).

Die mediane Dauer der schweren UE nach SOC und PT ist weitestgehend vergleichbar zwischen den Behandlungsarmen. Unter EC+FOLFOX fällt die mediane Dauer für die Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX überwiegend gering aus. Hierzu zählen die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (0,26 Monate), PT Anämie (0,30 Monate), PT Lipase erhöht (0,95 Monate), die SOC Untersuchungen (0,44 Monate), SOC Erkrankungen des Nervensystems (2,07 Monate) sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (0,76 Monate).

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse zum Resolved-Status und der Dauer der aufgetretenen Ereignisse die gute Kontrollierbarkeit und das damit verbundene gute Sicherheitsprofil der Behandlung mit EC+FOLFOX.

Die weiteren Auswertungen zu den statistisch signifikanten UE nach SOC und PT (Dauer und Resolved-Status) sowie die UE, die zum Abbruch führten nach SOC und PT sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum

eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Es liegt nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX im Anwendungsgebiet vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt werden kann.

Allgemeine Aspekte der Übertragbarkeit der Studie auf den deutschen Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.1.2.1 erörtert. Für den Endpunkt UE ist von einer Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext in Deutschland auszugehen.

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. [21]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-53: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Mortalität							
OS	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität							
Tumoransprechen[a]	●	●	●	●	●	●	●
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○
PGIC	○	○	○	○	○	○	○
PGIS	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit							
UE[b]	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

a: Es wurden die Unterendpunkte ORR, DOR und PFS betrachtet.

b: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten, sowie häufige UE jeglichen Grades, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EC: Encorafenib+Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-54: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Mortalität							
OS	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität							
Tumoransprechen[a]	○	○	○	○	○	○	○
EQ-5D VAS	○	○	○	○	○	○	○
PGIC	○	○	○	○	○	○	○
PGIS	○	○	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit							
UE[b]	○	○	○	○	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse.

a: Es wurden die Unterendpunkte ORR, DOR und PFS betrachtet.

b: Es wurden die Unterendpunkte Gesamtraten, sowie häufige UE jeglichen Grades, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) getrennt nach SOC und PT, bei denen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorlag, betrachtet.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; EC: Encorafenib+Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-55 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 4-55: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Mortalität							
OS	0,5132	0,1048	0,3908	0,4073	0,2463	**0,0448**	0,9445
Morbidität							
PFS (BICR)	0,9292	0,6977	0,1655	0,1789	0,1128	0,0684	0,6238
ORR (BICR)	0,4914	0,4506	0,2238	0,8772	0,8388	0,9711	0,7729
DOR (BICR)	0,7743	0,4762	0,6377	0,8571	0,3460	0,0661	0,0442
EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,9051	0,1255	0,3723	0,3591	0,6748	0,0783	0,2149
Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,8423	0,4400	0,1230	0,8512	0,1087	0,0887	0,1596
PGIC							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,3064	0,1230	0,4487	0,8002	0,2229	0,1979	0,4366
Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,3081	0,3471	0,3757	0,3910	0,0954	0,3120	0,6967

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
PGIS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,1784	0,2721	0,1375	0,6576	0,9090	0,7393	0,1982
Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,4872	0,9880	0,1959	0,3911	**0,0230**	0,2046	0,8581
EORTC QLQ-C30							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Fatigue	0,7133	0,8753	0,5470	0,4176	0,6607	0,8796	0,5578
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Fatigue	0,4029	0,9264	0,4303	0,1151	0,4224	0,1268	0,9191
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Übelkeit und Erbrechen	0,2454	0,8717	**0,0135**	0,5849	0,4402	0,5120	0,2064
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Übelkeit und Erbrechen	0,3124	0,8888	0,1883	0,7865	0,1790	0,8017	0,3715
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Schmerz	0,6300	0,1090	0,5334	0,3046	0,6936	0,4560	0,3849
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Schmerz	0,8841	0,1799	0,3973	0,2498	0,1549	0,7781	0,0979
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Atemnot	0,2927	0,2684	0,5130	0,6327	0,1592	0,2742	0,2001
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Atemnot	0,1220	0,4787	0,7418	0,1005	0,2494	0,4849	0,8248
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Schlaflosigkeit	0,0892	0,1535	0,7150	0,6825	0,1630	0,6769	0,3437
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Schlaflosigkeit	0,1396	0,1015	0,1243	0,5716	**0,0305**	0,6579	0,0916

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Appetitlosigkeit	0,1931	0,8808	0,1191	0,2212	0,3505	0,5258	0,8622
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Appetitlosigkeit	0,4030	0,4500	0,3695	0,3043	0,8923	0,7507	0,8767
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Obstipation	0,8080	0,3098	0,5486	0,4597	0,3697	0,8392	0,7959
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Obstipation	0,5883	0,7061	0,6132	0,1852	0,8021	0,3492	0,4760
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Diarrhö	0,8579	0,1722	0,3673	0,1911	0,9300	0,7332	0,1185
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Diarrhö	0,4494	0,0577	0,5979	0,8125	0,3687	0,0557	0,7040
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Finanzielle Belastung	0,7430	0,9110	0,0941	0,5065	0,5949	0,6658	0,2918
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Finanzielle Belastung	0,7524	0,3411	0,6391	0,2503	0,6782	0,7328	0,4152
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Globaler Gesundheitsstatus	0,7076	0,3647	0,6623	0,1501	0,1223	0,0582	0,4269
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Globaler Gesundheitsstatus	0,6430	0,4349	0,5640	0,7318	0,0570	0,4321	0,5662
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Körperliche Funktion	0,8834	**0,0130**	0,8583	0,6230	0,4133	0,6323	0,9198

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Körperliche Funktion	0,3510	**0,0421**	0,0541	0,3416	0,0912	0,5869	0,0694
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Rollenfunktion	0,8593	0,8471	0,1476	0,9250	0,3071	0,7237	0,8015
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Rollenfunktion	0,5821	0,9778	0,1598	0,7824	0,2931	0,4635	0,5981
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Emotionale Funktion	**0,0268**	0,8598	0,3905	0,5174	0,3411	0,0533	0,9830
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Emotionale Funktion	0,6018	0,6587	0,1499	0,6220	**0,0142**	0,4355	0,6434
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Kognitive Funktion	0,7220	0,3942	0,2705	0,1344	0,2030	0,9730	0,7329
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Kognitive Funktion	0,7480	0,7309	0,5197	0,4521	0,9906	0,1999	0,3615
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Soziale Funktion	0,3989	0,4447	0,9487	0,1714	0,6097	0,4526	0,9299
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Soziale Funktion	0,9392	0,9433	**0,0280**	0,9685	**0,0330**	0,0956	0,7339
Verträglichkeit							
Gesamtraten							
UE	0,6044	0,1631	0,2035	0,5712	0,4965	0,6224	0,7150
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,9600	0,6453	0,1676	0,1209	0,3028	0,9197	0,6899
SUE	0,1816	0,1574	0,8711	0,1690	0,1135	0,7058	0,5270

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,6144	0,9475	0,8895	0,8539	0,1562	0,5585	0,8135
Schwere UE	0,8481	0,5855	0,5399	0,0758	0,6952	0,7378	0,5135
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,7482	0,0852	0,2713	0,7439	0,8977	0,5306	0,8859
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,7783	0,9286	0,0765	0,2831	0,4338	0,3255	0,9087
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,2316	0,4729	0,0629	0,4880	0,5006	0,3016	0,5796
UE nach SOC und PT							
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
PT Anämie	0,7344	0,1345	0,1918	0,4041	0,1526	0,2849	0,3582
SOC Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths							
Gesamt (SOC)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0,6498	N.D.	0,4881
SOC Augenerkrankungen							
Gesamt (SOC)	0,5515	0,9785	0,5718	0,8512	0,9384	0,6937	0,3865
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
PT Abdominalschmerz	0,7507	0,7219	0,7115	0,8460	0,9452	0,2043	0,2864
PT Diarrhö	0,3053	0,1392	**0,0035**	0,7422	0,1824	0,2462	0,9053

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
PT Gastroösophageale Refluxerkrankung	N.D.	0,2797	0,3112	0,6141	0,4001	0,8076	N.D.
PT Hämorrhoiden	0,6724	0,1399	0,2882	0,2888	0,8876	0,2685	0,1353
PT Erbrechen	0,5416	0,3565	0,0504	0,5911	0,1527	0,6252	0,2232
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
Gesamt (SOC)	0,4768	0,7643	0,9618	0,8510	0,8449	0,3778	0,5545
PT Asthenie	0,5443	0,2576	0,5221	0,7940	0,6872	0,7276	0,6577
PT Schmerz	0,0848	0,3295	0,4591	0,9143	0,1564	0,1759	0,9193
PT Fieber	0,9306	0,7307	0,5684	0,8463	0,4963	**0,0032**	0,5110
SOC Untersuchungen							
Gesamt (SOC)	0,7398	0,7183	0,3165	0,4697	0,5972	0,4798	0,4691
PT Elektrokardiogramm QT verlängert	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0,9934	0,9932
PT Lipase erhöht	0,4524	0,4274	0,2241	0,2275	0,1167	0,6700	0,5787
PT Gewicht erniedrigt	**0,0116**	0,7390	**0,0398**	0,2700	0,0948	0,9705	0,6548
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
Gesamt (SOC)	0,5706	0,7989	0,7011	0,4197	0,8971	0,4764	0,9016

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
PT Hyperglykämie	0,9873	0,9910	0,9377	0,3533	0,1478	0,2648	0,9902
PT Hypalbuminämie	0,8072	0,1185	0,9995	0,3037	0,2889	0,6633	0,1410
PT Hypomagnesiämie	0,1403	0,2021	0,4588	0,7581	0,2233	0,4250	0,1156
PT Hypophosphatämie	N.D.	0,7036	0,5781	0,7494	0,9921	N.D.	0,3397
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt (SOC)	0,7532	0,9133	0,0585	0,2945	0,6573	0,4431	0,3132
PT Arthralgie	0,2147	0,1791	0,5812	0,5282	0,2525	0,1776	0,5042
PT Myalgie	0,3599	0,5144	0,1469	0,6372	**0,0252**	0,3218	0,9555
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt (SOC)	0,3008	0,7672	0,9777	0,7157	0,1133	0,6080	0,8347
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege							
PT Proteinurie	0,9453	0,1235	0,9175	0,9910	0,9914	0,2823	0,8139
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt (SOC)	0,1156	0,2678	0,8633	0,3861	0,3489	0,8608	0,2911
PT Alopezie	0,8057	0,4583	0,1939	0,6849	0,4942	0,4047	0,8689

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
PT Dermatitis akneiform	0,9878	0,8481	0,7407	0,7894	0,8997	0,5770	0,9472
PT Trockene Haut	0,6498	0,7817	0,2450	0,5991	0,5092	0,1652	0,7343
PT Pigmentierungsstörung	0,5345	0,9886	1,0000	0,7822	0,9890	0,3964	0,9896
PT Pruritus	0,7984	0,3590	0,6697	0,7701	0,8800	0,2249	0,4003
PT Ausschlag	0,2344	0,5596	0,1971	0,3585	0,0670	0,2428	0,5450
PT Hauthyperpigmentierung	0,2776	0,5551	0,4077	0,9573	0,6161	0,2395	0,2461
PT Hautläsion	N.D.	N.D.	0,4573	N.D.	N.D.	0,5060	N.D.
SOC Gefäßerkrankungen							
Gesamt (SOC)	0,6034	0,1494	0,4208	0,1541	0,8682	0,7630	0,6969
PT Hypertonie	0,6029	**0,0266**	0,8142	0,9974	0,9026	0,9233	0,2169
Schwere UE nach SOC und PT							
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
PT Anämie	0,0896	0,5993	0,2005	0,1757	0,7760	0,4882	0,6017
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
PT Diarrhö	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0,8596	N.D.	0,9903

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
SOC Untersuchungen							
Gesamt (SOC)	0,5618	0,7070	0,4287	0,0219	0,6633	0,4803	0,7713
PT Lipase erhöht	0,8914	0,2090	0,6734	0,1202	0,3740	0,1688	0,6447
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt (SOC)	0,3237	0,5060	0,3861	0,1795	0,8683	0,3764	0,2651
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt (SOC)	0,9888	0,5810	N.D.	0,9891	0,6111	0,9959	0,5717
SOC Gefäßerkrankungen							
PT Hypertonie	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: Nicht durchgeführt, da entweder in keiner der Subgruppenkategorien mehr als 10 Events aufgetreten sind oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien sich weniger als 10 Patienten befinden.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; DOR: Dauer des Ansprechens; EC: Encorafenib+Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Tabelle 4-56: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Mortalität							
OS	0,7104	0,8284	0,6999	0,2770	0,8373	0,7185	0,5271
Morbidität							
PFS (BICR)	0,5100	0,1730	**0,0095**	0,2749	0,0792	0,6353	0,6959
ORR (BICR)	0,6610	0,2826	0,2740	0,0804	0,0504	0,5366	0,7282
DOR (BICR)	0,7690	0,8008	0,7901	0,5378	0,4327	0,0833	0,0993
EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,1684	0,5270	0,3869	0,9359	**0,0018**	0,0666	0,5541
Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,7551	0,6613	0,3155	0,4572	0,9322	0,4586	0,2234
PGIC							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,6906	**0,0169**	0,0551	0,5104	0,8151	0,1342	**0,0452**
Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,0855	0,8117	0,4651	0,8607	0,9836	0,7169	0,2597

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
PGIS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,0410	0,6712	0,7068	0,5975	0,0587	0,0258	0,5570
Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,4942	0,5708	0,8155	0,2639	0,8440	0,6377	0,1314
EORTC QLQ-C30							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Fatigue	0,5427	0,9311	0,3626	0,1698	0,0692	0,2798	0,7791
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Fatigue	0,6079	0,8020	0,4264	0,9412	0,3699	0,6736	0,9639
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Übelkeit und Erbrechen	0,9346	0,6173	0,3277	0,7899	0,6544	0,3971	0,5727
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Übelkeit und Erbrechen	0,0960	0,8574	0,6862	0,5711	0,6927	0,3317	0,6440
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Schmerz	0,5277	0,7948	0,3269	0,4501	0,2492	**0,0488**	0,5741
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Schmerz	0,5792	0,8628	0,8638	0,6313	0,2718	0,5669	0,8788
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Atemnot	0,4040	0,9920	0,9764	**0,0474**	0,1895	0,3794	0,2166
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Atemnot	0,2088	0,6643	0,6738	0,7505	0,6070	0,6537	0,2410
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Schlaflosigkeit	0,2959	0,4848	0,8630	0,7380	**0,0324**	0,4734	0,4479
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Schlaflosigkeit	0,0760	0,1783	0,2977	0,9455	0,7785	0,0545	0,9548

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Appetitlosigkeit	0,9647	0,1588	0,5139	0,4524	0,3468	0,0781	0,9768
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Appetitlosigkeit	0,8917	0,8869	0,8866	0,4526	0,2740	0,3143	0,7778
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Obstipation	0,4588	0,9537	0,2888	0,5894	0,9423	0,7016	0,8324
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Obstipation	0,3011	0,7489	0,6096	0,7352	0,6203	0,9883	0,4643
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Diarrhö	0,6181	0,1391	0,4841	0,8842	0,0598	0,1809	0,5123
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Diarrhö	0,4873	0,8176	0,3480	0,7238	0,4819	0,0710	0,9901
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Finanzielle Belastung	0,7090	0,4266	0,8185	0,1827	0,0533	0,7919	0,8503
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Finanzielle Belastung	0,2378	0,1725	0,2539	0,9864	0,7167	0,4915	0,3190
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EORTC QLQ-C30							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Globaler Gesundheitsstatus	0,6239	0,1830	0,2840	0,6708	**0,0002**	0,1371	0,8747
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Globaler Gesundheitsstatus	0,5417	0,9424	0,5418	0,8135	0,8108	0,4278	0,4888

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Körperliche Funktion	0,9227	0,9408	0,4003	0,9900	**0,0206**	0,5567	0,6665
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Körperliche Funktion	0,5193	0,3939	0,8891	0,1344	0,8119	0,3116	0,7647
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Rollenfunktion	0,7524	0,9129	0,2762	0,1056	0,1642	0,6828	0,7535
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Rollenfunktion	0,1334	0,0805	0,5321	0,4105	0,2661	0,1856	0,9891
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Emotionale Funktion	0,9115	0,5345	0,9227	0,1880	0,6222	0,5894	0,1354
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Emotionale Funktion	0,5835	0,6147	0,2283	0,2723	0,6137	0,3465	0,8456
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Kognitive Funktion	0,4498	0,3269	0,8433	0,6884	**0,0251**	**0,0281**	0,5705
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Kognitive Funktion	0,1915	0,9201	0,6438	0,4295	0,2121	0,5172	0,9213
Zeit bis zur ersten Verschlechterung - Soziale Funktion	0,5669	0,5824	0,5948	0,1743	0,6745	0,7486	0,3041
Zeit bis zur ersten Verbesserung - Soziale Funktion	0,1568	0,3077	0,5758	0,5189	0,7492	0,2609	0,3438

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Verträglichkeit							
Gesamtraten							
UE	0,7504	0,5535	0,7079	0,2641	0,4307	0,3540	0,2344
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,4222	0,3257	0,9178	0,2525	0,8232	0,5442	0,2053
SUE	0,1778	0,1104	0,6610	0,9395	0,8921	0,8653	0,0967
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,4695	0,1203	0,7888	0,3820	0,4445	0,3990	0,7548
Schwere UE	0,6918	0,0903	0,2568	0,8477	0,2810	0,4204	0,0807
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,4320	0,1507	0,8979	0,1780	0,5957	0,2053	0,8885
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	0,5130	0,4704	0,8985	0,2051	0,4317	0,2118	0,5322
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,6780	0,4588	0,9527	0,2700	0,9860	0,9882	0,7690
UE nach SOC und PT							
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
PT Thrombozytopenie	0,9645	0,9771	0,9999	0,9861	0,9425	0,9899	0,9889

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
PT Diarrhö	0,7680	0,7723	0,3423	0,5417	0,6863	0,8613	0,3548
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort							
PT Asthenie	0,3134	0,0501	0,9998	0,4036	0,9826	0,1166	0,0694
PT Ermüdung	0,1311	0,8836	0,4175	0,3708	0,5885	0,0883	0,2480
PT Fieber	0,9312	0,2341	0,8814	0,2427	0,8205	0,6352	0,3293
SOC Untersuchungen							
Gesamt (SOC)	0,6911	0,9167	0,0916	0,0620	0,3750	0,5394	0,0849
PT Lipase erhöht	0,8468	0,3992	0,9997	0,7152	0,2464	0,8614	0,3463
PT Thrombozytenzahl vermindert	0,5361	0,8344	0,8997	0,1097	0,9011	0,1498	0,3251
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen							
PT Hypalbuminämie	0,9798	0,9893	0,9999	0,9878	0,9226	0,4721	0,9891
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen							
Gesamt (SOC)	0,4152	0,8609	0,2983	0,5122	0,1763	0,1803	0,0746
PT Arthralgie	0,9861	0,9813	0,9998	0,9808	0,4228	0,6744	0,4071

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
PT Rückenschmerzen	0,1598	0,4675	0,6883	0,5071	0,3753	0,1528	0,2926
PT Myalgie	0,9903	0,7394	0,3974	0,9857	0,9889	0,9867	0,9876
SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)							
Gesamt (SOC)	0,6427	0,4715	0,9990	0,8701	0,6913	0,3009	0,9856
SOC Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt (SOC)	0,7819	0,5423	0,2185	0,3373	0,4502	0,1497	0,2755
PT Dysgeusie	0,5996	0,6505	0,1845	0,9180	0,4665	0,8493	0,2240
PT Periphere Neuropathie	0,9875	0,9863	0,9999	0,9884	0,9843	0,9867	0,9855
PT Neurotoxizität	0,9910	0,9892	1,0000	0,9881	0,9898	0,9887	0,9898
PT Periphere sensorische Neuropathie	0,9179	0,9845	0,8199	0,9887	0,9844	0,9820	0,4645
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
PT Lungenembolie	0,4822	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0,7522	0,5515
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes							
Gesamt (SOC)	0,9183	0,6194	0,1909	0,5330	0,1313	0,5244	0,1425
PT Pruritus	0,9915	0,9903	0,9999	0,9874	0,9885	0,9901	0,9888

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
PT Ausschlag	0,9828	0,9862	0,9997	0,9885	0,9857	0,9838	0,9857
PT Hauthyperpigmentierung	0,2452	0,5750	0,8140	0,9636	0,5148	0,9876	0,6692
SOC Gefäßerkrankungen							
Gesamt (SOC)	0,8106	0,1252	0,4107	0,1737	0,2062	0,2659	0,1750
PT Hypertonie	0,2020	0,2591	0,9563	0,8141	0,6726	0,7359	0,4748
SUE nach SOC und PT							
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
PT Diarrhö	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Schwere UE nach SOC und PT							
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems							
Gesamt (SOC)	0,2946	0,2118	0,8148	0,6091	0,6117	0,9836	0,5414
PT Anämie	0,9907	0,9880	0,9999	0,9881	0,9885	0,9906	0,9897
SOC Untersuchungen							
PT Lipase erhöht	0,6314	0,3651	0,9895	0,6691	0,2333	0,8494	0,4654

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Region	ECOG-PS bei Randomisierung	Anzahl betroffener Organe	Lebermetastasen	Tumorlokalisation
Erkrankungen des Nervensystems							
Gesamt (SOC)	0,0887	0,7442	0,1730	0,6300	0,2969	0,9030	0,3803
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums							
Gesamt (SOC)	0,2340	0,9969	0,1002	0,5375	0,2162	0,6885	0,8083
PT Lungenembolie	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0,8032
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts							
PT Diarrhö	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen							
Gesamt (SOC)	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: Nicht durchgeführt da entweder in keiner der Subgruppenkategorien mehr als 10 Events aufgetreten sind oder in mindestens einer der Subgruppenkategorien sich weniger als 10 Patienten befinden.

BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; DOR: Dauer des Ansprechens; EC: Encorafenib+Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Für die Studie BREAKWATER wurden umfassende Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine detaillierte Übersicht zur Auswahl der Endpunkte und der zugehörigen Subgruppenmerkmale sind in Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 zu finden. Die Ergebnisse der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt sind für den Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 in Tabelle 4-55 und für den Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 in Tabelle 4-56 abgebildet.

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Im Folgenden werden nur die Subgruppenergebnisse im Detail dargestellt, für die ein statistisch signifikanter Interaktionstest vorliegt ($p<0,05$). Die Subgruppenergebnisse, für die kein statistisch signifikanter Interaktionstest vorliegt ($p\geq0,05$) sowie alle Kaplan-Meier-Kurven der Subgruppenanalysen, sind Anhang 4-G zu entnehmen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben

Tabelle 4-57: Interagierende Subgruppen für OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Lebermetastasen - Interaktionswert p=0,045					
Nein	21/89 (23,6)	N.E. [30,29; N.E.]	44/83 (53,0)	21,19 [14,03; 23,36]	**0,31 [0,18; 0,52]; <0,0001**
Ja	73/147 (49,7)	20,96 [18,46; 27,70]	104/160 (65,0)	14,32 [12,71; 16,72]	**0,58 [0,43; 0,78]; 0,0003**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; OS: Gesamtüberleben

Für das OS war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Lebermetastasen statistisch signifikant (p=0,045). Da die Ergebnisse der Subgruppenkategorien die gleiche Effektrichtung aufweisen – jeweils zum Vorteil von der Behandlung mit EC+FOLFOX – wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS

Tabelle 4-58: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,002					
<3	54/108 (50,0)	13,40 [5,75; N.E.]	6/32 (18,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,99 [1,29; 6,95]; 0,0074**
≥3	37/107 (34,6)	20,37 [13,90; N.E.]	14/33 (42,4)	6,70 [2,89; N.E.]	0,55 [0,29; 1,02]; 0,0531

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC: Encorafenib+Cetuximab; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; VAS: Visuelle Analogskala					

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EQ-5D VAS war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe statistisch signifikant (p=0,002). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGIC

Tabelle 4-59: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIC aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Geschlecht - Interaktionswert p=0,017					
Weiblich	66/103 (64,1)	7,16 [4,86; 9,63]	18/33 (54,5)	8,90 [2,89; 15,34]	1,11 [0,66; 1,88]; 0,6841
Männlich	70/109 (64,2)	5,78 [4,07; 7,13]	25/29 (86,2)	1,84 [1,58; 2,79]	**0,48 [0,30; 0,76]; 0,0015**
Tumorlokalisation - Interaktionswert p=0,045					
Links	51/80 (63,7)	6,97 [4,86; 8,44]	19/32 (59,4)	7,52 [2,76; 12,45]	1,10 [0,65; 1,87]; 0,7250
Rechts	85/132 (64,4)	5,78 [4,07; 8,51]	24/30 (80,0)	1,87 [1,54; 2,83]	**0,53 [0,33; 0,83]; 0,0060**
HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX. **Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.** EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PGIC: Patient Global Impression of Change; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den PGIC war beim Vergleich von EC+FOLFOX mit Kontroll-Arm 2 das Ergebnis des Interaktionstests für die folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Geschlecht (p=0,017): Bei männlichen Patienten ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 0,48 [0,30; 0,76]; p=0,0015). Bei weiblichen Patienten ergab sich kein Unterschied zwischen EC+FOLFOX und Kontrolle 2.

- Subgruppe Tumorlokalisation (p=0,045): Bei Patienten mit einem Tumor auf der rechten Seite ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 0,53 [0,33; 0,83]; p=0,0060). Bei Patienten mit einem Tumor auf der linken Seite ergab sich kein Unterschied zwischen EC+FOLFOX und Kontrolle 2.

Da auf Ebene des Haupteffekts die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den PGIC kein statistisch signifikantes Ergebnis aufweist wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesundheitszustand anhand des PGIS

Tabelle 4-60: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,0230					
<3	53/110 (48,2)	8,44 [5,55; N.E.]	53/115 (46,1)	7,62 [3,25; N.E.]	0,84 [0,57; 1,24]; 0,3800
≥3	63/109 (57,8)	4,17 [2,63; 7,85]	35/107 (32,7)	N.E. [8,38; N.E.]	**1,64 [1,08; 2,48]; 0,0175**

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für den PGIS beim Vergleich von EC+FOLFOX mit Kontroll-Arm 1 war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe statistisch signifikant (p=0,0230). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-61: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Alter - Interaktionswert p=0,041					
<65 Jahre	57/139 (41,0)	23,36 [6,97; N.E.]	8/41 (19,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,94 [0,93; 4,08]; 0,0728
≥65 Jahre	28/80 (35,0)	N.E. [7,10; N.E.]	10/25 (40,0)	11,27 [4,24; N.E.]	0,68 [0,33; 1,40]; 0,3033
Lebermetastasen - Interaktionswert p=0,026					
Nein	38/84 (45,2)	11,60 [5,78; N.E.]	4/26 (15,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,07 [1,09; 8,61]; 0,0246**
Ja	47/135 (34,8)	23,36 [23,36; N.E.]	14/40 (35,0)	N.E. [5,59; N.E.]	0,78 [0,43; 1,41]; 0,4154

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den PGIS beim Vergleich von EC+FOLFOX mit Kontroll-Arm 2 war das Ergebnis des Interaktionstests für die folgenden Subgruppen statistisch signifikant:

- Subgruppe Alter (p=0,041): Da beide Subgruppenkategorien keinen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Subgruppe Lebermetastasen (p=0,026): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalyse zum Endpunkt Krankheitssymptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-62: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Übelkeit und Erbrechen					
Region - Interaktionswert p=0,014					
Europa	53/104 (51,0)	4,93 [3,71; N.E.]	33/100 (33,0)	11,56 [5,42; N.E.]	1,33 [0,86; 2,06]; 0,2013
Rest der Welt	56/107 (52,3)	8,54 [3,94; 19,98]	63/108 (58,3)	4,04 [2,76; 5,62]	0,70 [0,49; 1,02]; 0,0585
Nordamerika (USA/Kanada)	6/8 (75,0)	2,23 [1,45; N.E.]	2/14 (14,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	**5,89 [1,18; 29,35]; 0,0144**
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Schmerz					
Lebermetastasen - Interaktionswert p=0,049					
Nein	53/84 (63,1)	6,37 [4,21; 9,86]	7/26 (26,9)	15,64 [12,58; N.E.]	**2,85 [1,29; 6,28]; 0,0067**
Ja	72/135 (53,3)	9,63 [7,33; 11,66]	17/40 (42,5)	7,69 [4,37; N.E.]	1,05 [0,61; 1,78]; 0,8673
Atemnot					
ECOG-PS bei Randomisierung - Interaktionswert p=0,047					
0	63/123 (51,2)	8,34 [5,55; 19,81]	11/43 (25,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,18 [1,15; 4,14]; 0,0148**
1	40/96 (41,7)	15,18 [8,80; N.E.]	9/23 (39,1)	N.E. [2,73; N.E.]	0,82 [0,39; 1,69]; 0,5799
Schlaflosigkeit					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,032					
<3	63/110 (57,3)	7,13 [5,55; 17,15]	11/33 (33,3)	N.E. [9,82; N.E.]	1,59 [0,83; 3,02]; 0,1555
≥3	34/109 (31,2)	N.E. [14,82; N.E.]	12/33 (36,4)	6,70 [4,14; N.E.]	0,62 [0,32; 1,21]; 0,1583

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio;

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika					

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 war das Ergebnis des Interaktionstests für die folgenden Funktionsskalen und Subgruppen statistisch signifikant:

- Symptomskala Übelkeit und Erbrechen; SubgruppeRegion (p=0,014) beim Vergleich EC+FOLFOX mit Kontrolle 1: Bei Patienten aus den USA oder Kanada ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 5,89 [1,18; 29,35]; p=0,0144). Bei Patienten aus Europa und dem Rest der Welt unter den Regionen ergab sich kein Unterschied zwischen EC+FOLFOX und Kontrolle 1. Aufgrund der deutlich geringeren Patientenzahl in der Subgruppenkategorie Nordamerika (USA/Kanada) gegenüber den Subgruppenkategorien Europa und Andere (Nordamerika [USA/Kanada] N=22, Europa N=204, Andere N=215) ist die Aussagekraft der Analyse stark eingeschränkt und wird folglich nicht herangezogen und als nicht fazitrelevant eingestuft.

- Symptomskala Schmerz; Subgruppe Lebermetastasen (p=0,049) beim Vergleich EC+FOLFOX mit Kontrolle 2: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Symptomskala Atemnot; Subgruppe ECOG-PS bei Randomisierung (p=0,047) beim Vergleich EC+FOLFOX mit Kontrolle 2: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Symptomskala Schlaflosigkeit; Subgruppe Anzahl betroffener Organe (p=0,032) beim Vergleich EC+FOLFOX mit Kontrolle 2: Da beide Subgruppenkategorien keinen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-63: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Schlaflosigkeit					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,030					
<3	38/110 (34,5)	N.E. [N.E.; N.E.]	33/115 (28,7)	N.E. [12,94; N.E.]	0,99 [0,62; 1,59]; 0,9787
≥3	59/109 (54,1)	5,39 [3,02; 10,87]	27/107 (25,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,01 [1,27; 3,17]; 0,0022**

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für den EORTC QLQ-C30 für die Symptomskala Schlaflosigkeit war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe Anzahl betroffener Organe statistisch signifikant (p=0,030). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalyse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 4-64: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Körperliche Funktion					
Geschlecht - Interaktionswert p=0,013					
Weiblich	57/105 (54,3)	7,06 [4,17; 20,53]	50/114 (43,9)	5,82 [3,06; N.E.]	0,98 [0,67; 1,44]; 0,9180
Männlich	71/114 (62,3)	5,72 [3,25; 7,33]	36/108 (33,3)	N.E. [6,97; N.E.]	**1,90 [1,27; 2,85]; 0,0015**

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Emotionale Funktion					
Alter - Interaktionswert p=0,027					
<65 Jahre	61/139 (43,9)	15,41 [8,84; N.E.]	31/127 (24,4)	N.E. [13,86; N.E.]	1,27 [0,82; 1,97]; 0,2820
≥65 Jahre	24/80 (30,0)	25,66 [15,67; N.E.]	32/95 (33,7)	8,54 [6,31; N.E.]	**0,58 [0,33; 0,99]; 0,0436**
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2					
Globaler Gesundheitsstatus					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p<0,001					
<3	71/110 (64,5)	4,30 [2,86; 5,72]	9/33 (27,3)	N.E. [12,25; N.E.]	**3,02 [1,51; 6,06]; 0,0010**
≥3	50/109 (45,9)	10,15 [5,78; N.E.]	18/33 (54,5)	4,37 [2,60; 8,74]	**0,55 [0,32; 0,95]; 0,0293**
Körperliche Funktion					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,021					
<3	75/110 (68,2)	5,55 [3,19; 7,85]	11/33 (33,3)	16,39 [9,03; N.E.]	**2,18 [1,15; 4,11]; 0,0138**
≥3	53/109 (48,6)	6,37 [4,21; N.E.]	17/33 (51,5)	6,70 [3,06; 12,62]	0,84 [0,49; 1,46]; 0,5259
Kognitive Funktion					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,025					
<3	70/110 (63,6)	4,70 [3,12; 7,00]	10/33 (30,3)	N.E. [8,34; N.E.]	**2,69 [1,38; 5,22]; 0,0023**
≥3	62/109 (56,9)	5,78 [4,34; 8,34]	15/33 (45,5)	5,65 [4,37; N.E.]	0,98 [0,56; 1,73]; 0,9485
Lebermetastasen - Interaktionswert p=0,028					
Nein	54/84 (64,3)	5,68 [4,17; 7,10]	6/26 (23,1)	N.E. [15,47; N.E.]	**3,41 [1,46; 7,94]; 0,0025**
Ja	78/135 (57,8)	5,78 [3,98; 8,34]	19/40 (47,5)	7,10 [4,37; N.E.]	1,14 [0,69; 1,89]; 0,6023

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 war das Ergebnis des Interaktionstests für die folgenden Funktionsskalen und Subgruppen statistisch signifikant:

- Funktionsskala körperliche Funktion; Subgruppe Geschlecht beim Vergleich mit Kontroll-Arm 1 (p=0,013): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Funktionsskala emotionale Funktion; Subgruppe Alter (p=0,027) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 1: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Globaler Gesundheitsstatus; Subgruppe Anzahl betroffener Organe (p<0,001) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 2: Bei Patienten mit weniger als drei betroffenen Organen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 3,02 [1,51; 6,06]; p=0,0010). Bei Patienten mit drei oder mehr betroffenen Organen zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 0,55 [0,32; 0,95]; p=0,0293). Da auf Ebene des Haupteffekts die Zeit bis zur ersten Verschlechterung für den EORTC QLQ-C30 in der Funktionsskala kein statistisch signifikantes Ergebnis aufweist, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Funktionsskala körperliche Funktion; Subgruppe Anzahl betroffener Organe (p=0,021) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 2: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Funktionsskala kognitive Funktion; Subgruppe Anzahl betroffener Organe (p=0,025) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 2: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Funktionsskala kognitive Funktion; Subgruppe Lebermetastasen (p=0,028) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 2: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-65: Interagierende Subgruppen für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, FAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
Körperliche Funktion					
Geschlecht - Interaktionswert p=0,042					
Weiblich	36/105 (34,3)	N.E. [13,04; N.E.]	26/114 (22,8)	N.E. [12,98; N.E.]	1,12 [0,67; 1,86]; 0,6670
Männlich	25/114 (21,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	33/108 (30,6)	N.E. [9,66; N.E.]	**0,56 [0,33; 0,94]; 0,0273**
Emotionale Funktion					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,014					
<3	50/110 (45,5)	14,09 [5,59; N.E.]	48/115 (41,7)	9,49 [4,40; N.E.]	0,92 [0,62; 1,37]; 0,6855
≥3	60/109 (55,0)	4,24 [2,79; 8,31]	29/107 (27,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,01 [1,29; 3,14]; 0,0015**
Soziale Funktion					
Region - Interaktionswert p=0,028					
Europa	49/104 (47,1)	9,00 [4,96; N.E.]	24/100 (24,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,61 [0,99; 2,62]; 0,0549
Rest der Welt	36/107 (33,6)	N.E. [11,24; N.E.]	44/108 (40,7)	7,39 [6,83; N.E.]	0,65 [0,42; 1,02]; 0,0608
Nordamerika (USA/Kanada)	4/8 (50,0)	N.E. [2,83; N.E.]	3/14 (21,4)	12,58 [N.E.; N.E.]	1,32 [0,29; 6,02]; 0,7314
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,033					
<3	42/110 (38,2)	N.E. [11,04; N.E.]	44/115 (38,3)	9,07 [7,00; N.E.]	0,73 [0,47; 1,12]; 0,1467
≥3	47/109 (43,1)	8,44 [5,16; N.E.]	27/107 (25,2)	N.E. [12,58; N.E.]	1,51 [0,94; 2,43]; 0,0828

HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung für den EORTC QLQ-C30 war das Ergebnis des Interaktionstests für die folgenden Funktionsskalen und Subgruppen statistisch signifikant:

- Funktionsskala körperliche Funktion; Subgruppe Geschlecht (p=0,042) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 1: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Funktionsskala emotionale Funktion; Subgruppe Anzahl betroffene Organe (p=0,014) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 1: Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Funktionsskala soziale Funktion; Subgruppe Region (p=0,028) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 1: Da keine Subgruppenkategorien einen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- Funktionsskala soziale Funktion; Subgruppe Anzahl betroffener Organe (p=0,033) beim Vergleich mit Kontroll-Arm 1: Da beide Subgruppenkategorien keinen statistisch signifikanten Effekt aufweisen, wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.7 Subgruppenanalyse zu den unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-66: Interagierende Subgruppen für UE nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö					
Region - Interaktionswert p=0,003					
Europa	54/108 (50,0)	9,86 [6,31; 21,13]	48/103 (46,6)	N.E. [1,91; N.E.]	0,78 [0,53; 1,16]; 0,2295
Rest der Welt	33/109 (30,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	59/109 (54,1)	3,52 [1,68; N.E.]	**0,37 [0,24; 0,57]; <0,0001**
Nordamerika (USA/Kanada)	10/15 (66,7)	2,33 [0,39; N.E.]	8/17 (47,1)	4,50 [0,72; N.E.]	1,39 [0,55; 3,53]; 0,4823

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Fieber					
Lebermetastasen - Interaktionswert p=0,003					
Nein	36/86 (41,9)	26,74 [13,01; N.E.]	9/80 (11,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	**3,53 [1,69; 7,38]; 0,0003**
Ja	31/146 (21,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	27/149 (18,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,95 [0,56; 1,60]; 0,8472
SOC Untersuchungen, PT Gewicht erniedrigt					
Alter - Interaktionswert p=0,012					
<65 Jahre	21/148 (14,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	16/131 (12,2)	N.E. [19,55; N.E.]	1,00 [0,52; 1,94]; 0,9941
≥65 Jahre	23/84 (27,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	6/98 (6,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	**4,21 [1,71; 10,36]; 0,0007**
Region - Interaktionswert p=0,040					
Europa	13/108 (12,0)	N.E. [N.E.; N.E.]	12/103 (11,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,82 [0,37; 1,82]; 0,6270
Rest der Welt	25/109 (22,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	9/109 (8,3)	N.E. [19,55; N.E.]	**2,74 [1,28; 5,90]; 0,0070**
Nordamerika (USA/Kanada)	6/15 (40,0)	N.E. [1,84; N.E.]	1/17 (5,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**7,68 [0,92; 63,80]; 0,0257**
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Myalgie					
Anzahl betroffener Organe - Interaktionswert p=0,025					
<3	16/116 (13,8)	N.E. [N.E.; N.E.]	8/119 (6,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	1,62 [0,69; 3,81]; 0,2678
≥3	22/116 (19,0)	N.E. [23,66; N.E.]	1/110 (0,9)	N.E. [N.E.; N.E.]	**16,54 [2,22; 123,23]; 0,0002**
SOC Gefäßerkrankungen, PT Hypertonie					
Geschlecht - Interaktionswert p=0,027					
Weiblich	7/111 (6,3)	N.E. [N.E.; N.E.]	13/117 (11,1)	N.E. [N.E.; N.E.]	0,43 [0,17; 1,09]; 0,0680

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
Männlich	2/121 (1,7)	N.E. [N.E.; N.E.]	22/112 (19,6)	N.E. [N.E.; N.E.]	**0,06 [0,01; 0,26]; <0,0001**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Für jegliche UE nach SOC und PT war das Ergebnis des Interaktionstests für den Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 für die folgenden SOC und PT und Subgruppen statistisch signifikant:

- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Diarrhö; Subgruppe Region (p=0,003): Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, PT Fieber; Subgruppe Lebermetastasen (p=0,003). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- SOC Untersuchungen, PT Gewicht erniedrigt; Subgruppe Alter (p=0,012). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- SOC Untersuchungen, PT Gewicht erniedrigt; Subgruppe Region (p=0,040). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorien weisen dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- SOC Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, PT Myalgie; Subgruppe Anzahl betroffener Organe (p=0,025). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

- SOC Gefäßerkrankungen, PT Hypertonie; Subgruppe Geschlecht (p=0,027). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

Tabelle 4-67: Interagierende Subgruppen für schwere UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BREAKWATER, SAS)

Endpunkt	EC+FOLFOX		Kontrolle		Behandlungsunterschied
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1					
SOC Untersuchungen					
ECOG-PS bei Randomisierung - Interaktionswert p=0,022					
0	46/130 (35,4)	N.E. [N.E.; N.E.]	44/130 (33,8)	N.E. [8,31; N.E.]	1,00 [0,66; 1,52]; 0,9989
1	42/102 (41,2)	N.E. [3,45; N.E.]	21/99 (21,2)	N.E. [N.E.; N.E.]	**2,24 [1,33; 3,78]; 0,0022**

HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Statistisch signifikante Behandlungsunterschiede (p<0,05) in Bezug auf die Ereigniszeitanalyse sind im Fettdruck dargestellt.

EC: Encorafenib+Cetuximab; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FOLFOX: 5-Fluoro-uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N.E.: Nicht berechenbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschtes Ereignis

Für schwere UE in der SOC Untersuchungen war das Ergebnis des Interaktionstests in der Subgruppe ECOG-PS bei Randomisierung statistisch signifikant (p=0,022). Der Effekt der statistisch signifikanten Subgruppenkategorie weist dieselbe Effektrichtung wie der Effekt in der Gesamtpopulation aus. Daher wird von keiner fazitrelevanten Effektmodifikation ausgegangen.

4.3.1.3.2.8 Fazit Subgruppenanalyse

Im Rahmen der Subgruppenanalysen für die vorliegende Nutzenbewertung wurden 1.151 Interaktions- bzw. Heterogenitätstests durchgeführt. Zu berücksichtigen ist, dass unter Annahme der Unabhängigkeit im Mittel 5% der durchgeführten Interaktionstests zu einem falsch positiven Ergebnis (p<0,05) führen. Insgesamt sind daher bei einem Signifikanzniveau α=0,05 58 zufällig signifikante Tests (Fehler 1. Art) zu erwarten. Tatsächlich traten 31 statistisch signifikante Interaktionen auf. Damit sind weniger statistisch signifikante Interaktionen aufgetreten, als man durch Zufall (falsch positive Ergebnisse) erwarten würde. Alle aufgetretenen Interaktionen wurden aufgrund statistisch nicht signifikanter, klinisch nicht relevanter, lediglich quantitativ unterschiedlicher Subgruppenergebnisse oder geringer Patientenzahl als nicht fazitrelevant eingestuft.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundeausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 Einbeziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
et cetera	et cetera	et cetera	et cetera		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-70: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-73: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-21 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-76: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-77: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

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

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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.

BREAKWATER

Evidenzklassifizierung

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitt 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Zur Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie liegt die randomisierte Phase-III-Studie BREAKWATER als einzige relevante, direkt vergleichende Studie vor.

Die Studie BREAKWATER ist eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Studie und erfüllt damit die methodischen Anforderungen an die Evidenzstufe Ib gemäß gängiger Evidenzklassifikationen [8].

Die Studie vergleicht EC+FOLFOX gegenüber der zVT mit Chemotherapie-basiertem Standard-of-care (FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX [Kontrolle 1] und FOLFIRI [Kontrolle 2] jeweils ±Bevacizumab) und bildet damit die zVT patientenindividuelle Therapie unter Auswahl dieser Therapieoptionen sachgerecht ab.

Die methodische Qualität, die Standardisierung der Erhebungen, die präzise Definition der Endpunkte (inkl. verblindeter unabhängiger zentraler Review-Prozesse für PFS und ORR) sowie die hinreichend lange Beobachtungsdauer erlauben eine robuste Heranziehung dieser Studie als alleinige Grundlage für die Nutzenbewertung. Damit liegt eine Evidenz der höchsten Stufe für direkt vergleichende RCT vor und die Studie BREAKWATER ist insgesamt als qualitativ hochwertig anzusehen.

Studienqualität/Verzerrungspotenzial

Der Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 1 in der Studie BREAKWATER wurde insgesamt mit niedrigem Verzerrungspotenzial eingestuft. Der Vergleich EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 in der Studie BREAKWATER wurde insgesamt mit hohem Verzerrungspotenzial eingestuft. Für die Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX werden die Daten aus dem Phase 3-Teil sowie die Daten des Kohorte 3-Teils herangezogen (ausführliche Beschreibung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Im Phase 3-Teil wurden die Patienten

1:1:1 (Arm A [EC ohne Chemotherapie[22]], Arm B [EC+FOLFOX], Arm C [Kontrolle 1: FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, jeweils ±Bevacizumab]) auf die einzelnen Arme randomisiert. Anschließend erfolgte die Randomisierung der Patienten für Kohorte 3 1:1 auf die Behandlungsarme Arm D (EC+FOLFIRI) und Arm E (Kontrolle 2: FOLFIRI±Bevacizumab).

Für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 werden Behandlungsarme aus dem Phase 3-Teil und des Kohorte 3-Teils verglichen. Der für die Nutzenbewertung unverzichtbare jedoch post hoc definierte Vergleich führt zu Einschränkungen hinsichtlich der Aussagekraft der Ergebnisse. Der Vergleich gegenüber Kontrolle 2 betrifft Patienten innerhalb derselben Studie mit vergleichbaren Rahmenbedingungen. Beide Patientengruppen basieren auf identischen Ein- und Ausschlusskriterien, was eine vergleichbare Population sicherstellt. Dies zeigt sich auch in der hohen Übereinstimmung der Baseline-Charakteristika ohne relevante Unterschiede in prognostisch bedeutsamen Faktoren. Innerhalb der Studie BREAKWATER gab es ein überlappendes Netzwerk von Prüfzentren, so dass systematische Unterschiede in der Versorgungsrealität oder im Management der Patienten unwahrscheinlich sind. Auch der zeitliche Abstand zwischen den Rekrutierungsphasen ist begrenzt, so dass keine wesentlichen Veränderungen im Therapiestandard oder in Leitlinienempfehlungen anzunehmen sind, die zu einem systematischen Zeiteffekt führen könnten. Darüber hinaus zeigten sich über die Analysen hinweg durchweg konsistente Ergebnisse zwischen den betrachteten Vergleichen von teils erheblichem Ausmaß, so dass ein allein durch Störgrößen erklärbarer Effekt ausgeschlossen werden kann. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Ergebnisse trotz der genannten Einschränkungen eine hinreichend belastbare Grundlage für die Bewertung des Zusatznutzens von EC+FOLFOX gegenüber FOLFIRI darstellen.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der jeweiligen Endpunkte wurde die teilweise fehlende Verblindung von Patienten und Ärzten in der Studie berücksichtigt.

Für die zentralen Wirksamkeitsendpunkte ist das Verzerrungspotenzial als gering einzustufen. Diese Einschätzung beruht auf objektiven Bewertungskriterien (z. B. OS), bei denen eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgeschlossen werden kann. Gleiches gilt für Endpunkte, deren Bewertung durch verblindete Endpunkterhebende erfolgte (z. B. PFS, ORR).

Für Sicherheitsendpunkte SUE, schwere UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ist das Risiko verzerrter Ergebnisse gering, da UE systematisch, vollzählig und über alle Behandlungsarme hinweg vergleichbar dokumentiert wurden. Vermeintliche Unterschiede in der Beobachtungsdauer verschiedener Behandlungsarme wurden durch die Ereigniszeitanalyse berücksichtigt.

[22] Arm A wurde nach einer Protokolländerung (Amendment 5) nicht weitergeführt und ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht weiter relevant.

Eine potenzielle Einschränkung besteht bei Endpunkten, die auf patientenberichteten Fragebögen basieren (EORTC QLQ-C30, EQ-5D VAS, PGIC, PGIS) sowie bei den nicht schweren Sicherheitsendpunkten. Hier kann ein offenes Studiendesign die subjektive Wahrnehmung beeinflussen. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als potenziell hoch bewertet, da eine Beeinflussbarkeit der Ergebnisse durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit nicht ausgeschlossen werden kann.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Aussagesicherheit)

Im Hinblick auf Studienqualität, Validität der Endpunkte sowie Evidenzstufe der herangezogenen Studie, weisen die vorgelegten Nachweise zur Zusatznutzenableitung von EC+FOLFOX im Vergleich zur zVT eine hohe Aussagesicherheit auf und lassen auf Basis statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse für die Endpunkte OS, Tumoransprechen und UE (SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE) die Ableitung von Hinweisen zu. Dem erhöhten Verzerrungspotenzial der patientenberichteten Endpunkte EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30, PGIC und PGIS sowie bestimmter UE wird entsprechend Rechnung getragen und die Aussagekraft bei der Ableitung des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt herabgestuft.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

EC+FOLFOX wurde am 19.06.2026 für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation zugelassen [1].

Die Prognose für Patienten mit KRK hängt vor allem vom Stadium der Erkrankung bei Erstdiagnose und biologischen Risikofaktoren wie der Lokalisation des Primärtumors oder dem Vorhandensein bestimmter Mutationen ab [27-29]. Zeigen Patienten, die in den früheren Stadien I und II diagnostiziert werden, noch ein relatives 5-Jahresüberleben von ca. 94% bzw. 83%, so beträgt es im metastasierten Stadium nur noch etwa 17-18% [42].

Patienten im hier vorliegenden Anwendungsgebiet weisen bereits Fernmetastasen auf und befinden sich damit in Tumorstadium IV. Dies trifft auf etwa 15-19% der inzidenten Patienten mit KRK zu (siehe Modul 3A, Abschnitt 3.2). Aber auch Patienten, die ein Rezidiv erleiden, können im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen entwickeln und sind Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets [44].

Die Therapie der Patienten im Stadium IV bzw. der Patienten mit metastasierter Erkrankung wird auf Basis des Allgemeinzustands, der Krankheitsausdehnung – inklusive Lokalisation und der Molekularbiologie des Tumors – ausgewählt. Als einer der ersten Schritte bei der Wahl der Therapie sollte neben der Beurteilung des Allgemeinzustands des Patienten geklärt werden, ob sich dieser in einer palliativen oder kurativen Behandlungssituation befindet [29]. Ist der Tumor resektabel oder potenziell resektabel, besteht prinzipiell die Option einer kurativen Therapie. Besteht hingegen eine Oligometastasierung oder ist der Tumor nicht resektabel, befindet sich der Patient in einer palliativen Therapiesituation [29]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die meisten Patienten im Stadium IV palliativ behandelt werden [27-29]; aufgrund der ungünstigen Prognose gilt dies ganz besonders für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer BRAF-V600E-Mutation.

Bislang war die optimale Erstlinientherapie bei mKRK-Patienten mit BRAF-Mutation unklar [40]. Es wurden – übereinstimmend mit der Festlegung der zVT durch den G-BA – eine Chemotherapie-Doublette±Bevacizumab oder in Einzelfällen eine Triplette±Bevacizumab empfohlen [3, 40]. Mit Veröffentlichung der ersten Studienergebnisse der pivotalen Studie BREAKWATER, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der zulassungsrelevanten Kombination von EC+FOLFOX gegenüber Chemotherapie-basiertem Standard-of-care (FOLFOX, FOLFOXIRI, CAPOX, FOLFIRI) bei erwachsenen Patienten mit mKRK mit nachgewiesener BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie untersucht, wurden die Empfehlungen der deutschsprachigen Leitlinien angepasst. Somit wird bereits zum gegenwärtigen Zeitpunkt die hier bewertungsrelevante Kombination EC+FOLFOX als neuer Standard zur Behandlung von Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation gesehen [27-29]. Bemerkenswert ist hierbei, dass die Anpassung der deutschen Leitlinien noch vor der Marktzulassung von EC+FOLFOX in Deutschland erfolgte. Auch internationale Leitlinien wie die der European Society for Medical Oncology (ESMO) und des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) haben bereits ihre Empfehlungen angepasst [30, 45]. Entsprechend wird

EC+FOLFOX schon ab Zulassung in der Praxis als Standard für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation eingesetzt.

EC+FOLFOX stellt somit den ersten zielgerichteten und bereits etablierten Therapiestandard für erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation dar, für die aufgrund ihrer schlechten Prognose und der limitierten Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen ein hoher medizinischer Bedarf besteht.

Beschreibung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX

Zur Zusatznutzenbewertung von EC+FOLFOX werden die Daten der jeweils aktuellsten Datenschnitte – 06.01.2025 für die Behandlungsarme EC+FOLFOX sowie Kontrolle 1 und 06.01.2026 für die Kontrolle 2 – der Zulassungsstudie BREAKWATER genutzt, auf Basis derer ein direkter Vergleich mit der zVT durchgeführt wurde.

Die Ableitung der Zusatznutzens erfolgt anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität:
  - OS
- Morbidität:
  - Tumoransprechen: PFS, ORR, DOR
  - Gesundheitszustand: EQ-5D VAS, PGIC, PGIS
  - Krankheitssymptomatik: EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität:
  - EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit:
  - Gesamtraten der UE
    - Jegliche UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
    - SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
    - Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3) ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
    - UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse
  - Häufige UE nach SOC und PT
    - SOC und PT für SUE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für SUE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

- SOC und PT für schwere UE, die bei ≥5% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind, sowie für schwere UE, die bei ≥10 Patienten und bei ≥1% der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

Die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der Studie BREAKWATER der Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie kann hinsichtlich demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika als für den deutschen Versorgungskontext repräsentativ angesehen werden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Übertragbarkeit der berichteten Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist für das betrachtete Patientenkollektiv folglich gegeben.

Ableitung des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien

Im Folgenden werden die Ergebnisse tabellarisch dargestellt und anschließend beschrieben.

Tabelle 4-79: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Ebene der Endpunktkategorien (Studie BREAKWATER)

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,49 [0,38; 0,63]; <0,0001** Medianes OS: EC+FOLFOX: 30,29 Monate Kontrolle 1: 15,15 Monate	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,59 [0,39; 0,87]**; **0,0072** Medianes OS: EC+FOLFOX: 30,29 Monate Kontrolle 2: 20,30 Monate	
Morbidität		
Tumoransprechen		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
PFS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,53 [0,41; 0,68]; <0,0001**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,52 [0,36; 0,75]; 0,0003**	
ORR		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**RR: 1,70 [1,41; 2,05]; <0,0001**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**RR: 1,51 [1,14; 2,01]; 0,0040**	
DOR		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,73 [0,49; 1,10]; 0,1344	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,70 [0,39; 1,27]; 0,2440	
Gesundheitszustand		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EQ-5D VAS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,92 [0,68; 1,27]; 0,6232	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,18 [0,72; 1,92]; 0,5135	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EQ-5D VAS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,37 [0,91; 2,07]; 0,1339	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,78 [0,91; 3,47]; 0,0875	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIC		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,91 [0,71; 1,17]; 0,4823	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,77 [0,55; 1,09]; 0,1450	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIC		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,17 [0,90; 1,50]; 0,2475	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,39 [0,95; 2,03]; 0,0896	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für PGIS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,91 [0,66; 1,25]; 0,5547	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,26 [0,76; 2,11]; 0,3657	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für PGIS		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,15 [0,87; 1,52]; 0,3274	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,74 [1,09; 2,78]; 0,0191**	
Krankheitssymptomatik		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30		
Fatigue		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,33 [1,04; 1,71]; 0,0221**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,74 [1,17; 2,59]; 0,0052**	
Übelkeit und Erbrechen		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,97 [0,73; 1,27]; 0,7969	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,25 [0,82; 1,90]; 0,3128	
Schmerz		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,99 [0,75; 1,30]; 0,9366	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,48 [0,95; 2,31]; 0,0763	
Atemnot		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,27 [0,93; 1,73]; 0,1394	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,53 [0,94; 2,48]; 0,0829	
Schlaflosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,93 [0,69; 1,27]; 0,6535	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,03 [0,65; 1,63]; 0,8932	
Appetitlosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,13 [0,87; 1,48]; 0,3457	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,03 [1,29; 3,20]; 0,0019**	
Obstipation		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,05 [0,77; 1,44]; 0,7492	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,33 [0,82; 2,16]; 0,2522	
Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,60 [0,44; 0,80]; 0,0006**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,85 [0,54; 1,34]; 0,4904	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30		
Fatigue		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,99 [0,73; 1,33]; 0,9341	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,16 [0,73; 1,83]; 0,5250	
Übelkeit und Erbrechen		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,86 [0,52; 1,42]; 0,5482	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,04 [0,48; 2,27]; 0,9231	
Schmerz		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,36 [1,01; 1,83]; 0,0427**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,75 [1,07; 2,86]; 0,0232**	
Atemnot		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,02 [0,66; 1,57]; 0,9298	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,32 [0,64; 2,70]; 0,4497	
Schlaflosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,45 [1,04; 2,01]; 0,0255**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,65 [0,99; 2,73]; 0,0496**	
Appetitlosigkeit		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,16 [0,80; 1,68]; 0,4222	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,66 [0,90; 3,07]; 0,1030	
Obstipation		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,14 [0,75; 1,73]; 0,5323	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 0,97 [0,53; 1,75]; 0,9127	
Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,72 [1,10; 2,72]; 0,0170**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,27 [0,68; 2,37]; 0,4636	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Zeit bis zur ersten Verschlechterung für EORTC QLQ-C30		Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,07 [0,81; 1,40]; 0,6430	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,30 [0,86; 1,98]; 0,2136	
Körperliche Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,34 [1,01; 1,76]; 0,0398**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR:1,35 [0,89; 2,04]; 0,1550	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Rollenfunktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,03 [0,81; 1,32]; 0,7945	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,18 [0,81; 1,72]; 0,3783	
Emotionale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,93 [0,67; 1,30]; 0,6901	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,14 [0,68; 1,91]; 0,6150	
Kognitive Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,06 [0,81; 1,38]; 0,6579	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,62 [1,05; 2,48]; 0,0271**	
Soziale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,09 [0,83; 1,42]; 0,5349	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,12 [0,75; 1,66]; 0,5728	
Zeit bis zur ersten Verbesserung für EORTC QLQ-C30		
Globaler Gesundheitsstatus		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,05 [0,77; 1,44]; 0,7369	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,74 [1,02; 2,96]; 0,0389**	
Körperliche Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,77 [0,54; 1,11]; 0,1592	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,80 [1,21; 6,49]; 0,0122**	
Rollenfunktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,04 [0,75; 1,44]; 0,8417	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,55 [1,32; 4,91]; 0,0039**	
Emotionale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,31 [0,97; 1,75]; 0,0744	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,00 [1,22; 3,30]; 0,0055**	
Kognitive Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,07 [0,74; 1,55]; 0,7254	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,25 [0,70; 2,23]; 0,4473	

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Soziale Funktion		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,00 [0,73; 1,38]; 0,9942	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,93 [1,10; 3,40]; 0,0204**	
Verträglichkeit		
Gesamtraten		Zusatznutzen nicht belegt
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,27 [1,05; 1,53]; 0,0129**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 1,57 [1,19; 2,08]; 0,0015**	
SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 0,94 [0,66; 1,34]; 0,7386	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,17 [0,68; 2,01]; 0,5713	
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,28 [0,98; 1,67]; 0,0679	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR: 1,20 [0,82; 1,78]; 0,3495	
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	HR: 1,24 [0,72; 2,11]; 0,4378	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	HR:3,00 [0,92; 9,74]; 0,0546	
SUE nach SOC und PT[a]		
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,06 [0,01; 0,57]; 0,0009**	
Schwere UE nach SOC und PT[a]		
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 4,40 [0,99; 19,60]; 0,0349**	
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,33 [0,13; 0,82]; 0,0116**	
PT Lungenembolie		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,19 [0,06; 0,58]; 0,0011**	
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,05 [1,02; 4,12]; 0,0380**	
PT Anämie		

BREAKWATER	EC+FOLFOX vs. Kontrolle Effektschätzer [95%-KI]; p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 2,70 [1,29; 5,67]; 0,0063**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 8,50 [1,16; 62,07]; 0,0113**	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
PT Diarrhö		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,22 [0,06; 0,78]; 0,0108**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,12 [0,03; 0,48]; 0,0003**	
SOC Erkrankungen des Nervensystems		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,81 [1,15; 2,85]; 0,0092**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 3,33 [1,34; 8,29]; 0,0060**	
SOC Gefäßerkrankungen		
PT Hypertonie		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 0,14 [0,03; 0,64]; 0,0037**	
SOC Untersuchungen		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 1,40 [1,02; 1,93]; 0,0419**	
PT Lipase erhöht		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1	**HR: 2,73 [1,48; 5,01]; 0,0008**	
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 2,87 [1,03; 8,01]; 0,0355**	
SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Gesamt (SOC)		
EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2	**HR: 0,24 [0,06; 0,95]; 0,0273**	

Datenschnitte: Phase 3-Teil: 06.01.2025; Kohorte 3-Teil: 06.01.2026

a: Für die Analysen nach SOC und PT wurden nur SUE und schwere UE mit statistisch signifikanten Ergebnissen dargestellt.

DOR: Dauer des Ansprechens; EC+FOLFOX: Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FOLFOX: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala

Mortalität: Gesamtüberleben

Das KRK ist eine lebensbedrohliche Erkrankung und zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen sowie zur dritthäufigsten Krebstodesursache [42]. Die Prognose von Patienten mit Metastasen ist mit einem relativen 5-Jahresüberleben von nur noch etwa 17-18% insgesamt ungünstig [42] und verschlechtert sich bei Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation noch weiter [29, 46]. Es kann davon ausgegangen werden, dass die meisten dieser Patienten palliativ behandelt werden [27-29]. Entsprechend stellt die Verlängerung des

Gesamtüberlebens das oberste Therapieziel für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar.

Unter der Behandlung mit EC+FOLFOX konnte das Sterberisiko der Patienten um 51% gegenüber Kontrolle 1 und um 41% gegenüber Kontrolle 2 verringert werden. Im EC+FOLFOX-Arm überlebten die Patienten im Median 30,29 Monate während Patienten im Kontroll-Arm 1 im Median 15,15 Monate und Patienten im Kontroll-Arm 2 20,30 Monate überlebten. Damit überlebten Patienten unter der Behandlung mit EC+FOLFOX im Median rund 15 Monate bzw. rund 10 Monate länger und damit fast doppelt so lange. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX sowohl im Vergleich zu Kontrolle 1 (HR [95%-KI]: 0,49 [0,38; 0,63]; p<0,0001) als auch im Vergleich zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 0,59 [0,39; 0,87]; p=0,0072).

Dieser deutliche Vorteil im Gesamtüberleben unter EC+FOLFOX stellt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation dar. EC+FOLFOX ermöglicht diesem Patientenkollektiv gegenüber den bisherigen Therapieoptionen eine fast doppelt so lange Überlebenszeit. Die Kombination stellt somit einen neuen, erstmals zielgerichteten Therapiestandard bei der Erstlinienbehandlung dar.

Fazit zur Mortalität

Insgesamt ergibt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von EC+FOLFOX gegenüber der zVT.

Morbidität: Tumoransprechen

Neben der Reduktion des Sterberisikos ist das Tumoransprechen, respektive das Hinauszögern der Krankheitsprogression, ein wichtiger patientenrelevanter Aspekt onkologischer Therapien. Für die Patienten bedeutet eine Tumorprogression häufig eine Verschlechterung des Allgemeinzustands sowie spürbare Einschränkungen der Lebensqualität [9]. Neben den körperlichen Auswirkungen gehen fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankungen mit erheblichen psychischen Belastungen einher [47]. Ein Tumoransprechen zeigt den Patienten unmittelbar, dass die Therapie wirksam ist, und ist damit sowohl für das körperliche als auch für das psychische Wohlbefinden von zentraler Relevanz.

Unter Tumoransprechen werden im vorliegenden Dossier die Endpunkte PFS, ORR und DOR betrachtet:

PFS

Das Risiko für einen Krankheitsprogress war unter der Behandlung mit EC+FOLFOX um 47% gegenüber Kontrolle 1 bzw. 48% gegenüber Kontrolle 2 verringert. Das mediane PFS nach BICR betrug im EC+FOLFOX-Arm 12,85 Monate, im Kontroll-Arm 1 7,13 Monate und im Kontroll-Arm 2 8,31 Monate. Damit wurde das mediane PFS unter EC+FOLFOX im Vergleich zur Kontrolle 1 um rund 6 Monate und im Vergleich zur Kontrolle 2 um rund 5 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für

EC+FOLFOX sowohl im Vergleich zu Kontrolle 1 (HR [95%-KI]: 0,53 [0,41; 0,68]; p<0,0001) als auch zu Kontrolle 2 (HR [95%-KI]: 0,52 [0,36; 0,75]; p=0,0003).

ORR

Im EC+FOLFOX-Arm wiesen 155 Patienten (66%) ein Ansprechen gemäß BICR auf. Im Kontroll-Arm 1 wiesen 91 Patienten (37%) und im Kontroll-Arm 2 30 Patienten (40,5%) ein Ansprechen gemäß BICR auf. Hinsichtlich der ORR zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit EC+FOLFOX sowohl im Vergleich zur Kontrolle 1 (RR [95%-KI]: 1,70 [1,41; 2,05]; p<0,0001) als auch im Vergleich zur Kontrolle 2 (RR [95%-KI]: 1,51 [1,14; 2,01]; p=0,0040).

DOR

Die Analyse der DOR basiert auf allen Patienten des FAS, die ein Ansprechen aufweisen. Bei Betrachtung der Analyse nach BICR wiesen im EC+FOLFOX-Arm 155 Patienten ein Ansprechen auf, im Kontroll-Arm 1 91 Patienten und im Kontroll-Arm 2 30 Patienten. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane DOR unter EC+FOLFOX 13,90 Monate, unter Kontrolle 1 10,84 Monate und unter Kontrolle 2 12,42 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität: Gesundheitszustand

Symptome einer Tumorerkrankung stellen eine starke Belastung der physischen und psychischen Verfassung der Patienten dar und gehen mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes einher.

Unter Gesundheitszustand werden im vorliegenden Dossier die Endpunkte EQ-5D VAS, PGIC und PGIS betrachtet:

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS spiegelt den individuell und subjektiv von dem Patienten direkt wahrgenommenen Gesundheitszustand wider und stellt damit einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS betrug im EC+FOLFOX-Arm 16,66 Monate, im Kontroll-Arm 1 waren es 12,42 Monate und im Kontroll-Arm 2 wurde sie nicht erreicht. Unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes damit um rund 4 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS wurde in keinem Studienarm erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGIC

Der Fragebogen PGIC ist ein indikationsübergreifendes Erhebungsinstrument, der Rückschlüsse auf den Gesundheitszustand des Patienten unter Behandlung im zeitlichen Verlauf zulässt. Der Behandlungserfolg wird aus Sicht des Patienten beurteilt und der PGIC stellt daher einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

Im EC+FOLFOX-Arm betrug die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes anhand des PGIC 6,37 Monate, im Kontroll-Arm 1 4,34 Monate und im Kontroll-Arm 2 2,83 Monate. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 um rund 2 Monate und im Vergleich zu Kontrolle 2 um rund 4 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes gemessen anhand des PGIC betrug im EC+FOLFOX-Arm 4,30 Monate, im Kontroll-Arm 1 5,65 Monate und im Kontroll-Arm 2 7,20 Monate. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes unter EC+FOLFOX im Vergleich zur Kontrolle 1 um rund 1 Monat und im Vergleich zur Kontrolle 2 um rund 3 Monate früher erreicht. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PGIS

Der PGIS ist ein einzelnes PRO zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Schwere des Krankheitszustandes bzw. des Gesundheitszustandes durch den Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Im Gegensatz zum PGIC, bei dem der Patient eine Veränderung im Vergleich zum Ausgangspunkt angibt, fragt der PGIS nach dem aktuell empfundenen Schweregrad. Wie der PGIC ermöglicht der PGIS eine direkte Erfassung der patientenindividuellen Einschätzung von Therapieeffekten und dem Gesundheitszustand.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes erhoben anhand des PGIS betrug im EC+FOLFOX-Arm 23,36 Monate, im Kontroll-Arm 1 16,59 Monate, im Kontroll-Arm 2 wurde sie nicht erreicht. Damit wurde die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Gesundheitszustandes unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 um rund 7 Monate verlängert. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes erhoben anhand des PGIS betrug im EC+FOLFOX-Arm 6,05 Monate, im Kontroll-Arm 1 9,79 Monate, im Kontroll-Arm 2 wurde sie nicht erreicht. Unter EC+FOLFOX im Vergleich zu Kontrolle 1 wurde damit die mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung des Gesundheitszustandes um rund 4 Monate früher erreicht; in der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zum Kontroll-Arm 1. Im Vergleich zum Kontroll-Arm 2 zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 1,74 [1,09; 2,78]; p=0,0191).

Morbidität: Krankheitssymptomatik

Krankheits- oder therapiebedingte Symptombelastungen beeinflussen die Lebensqualität der Patienten direkt und unmittelbar. Die subjektive Erfassung der Patientenwahrnehmung bezüglich Erkrankung und Therapie ist daher essenziell, um den Therapieeffekt aus Patientensicht adäquat abzubilden [23]. Zu den lokalen symptomatischen Beschwerden bei mKRK-Patienten zählen das Auftreten von Blut oder Schleim im Stuhl, Änderungen der Stuhlgewohnheiten wie das Auftreten von Durchfällen und Verstopfungen, oft auch im Wechsel. Außerdem werden häufig Abdominal-Schmerzen oder -Krämpfe berichtet [29]. Hinzu kommen Allgemeinsymptome wie eine ungewollte Gewichtsabnahme, Leistungsabfall, Kurzatmigkeit, Symptome der Anämie wie eine reduzierte Belastbarkeit oder auch paraneoplastische Symptome [27-29, 48].

Unter der Krankheitssymptomatik werden im vorliegenden Dossier die folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 betrachtet: Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation und Diarrhö sowie die vom Patienten wahrgenommene finanzielle Belastung der Behandlung.

EORTC QLQ-C30 - Krankheitssymptomatik

Die Beurteilung der Symptomatik erfolgt durch die Patienten selbst und stellt damit einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Symptomskalen und Einzelsymptome liegen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung und der Zeit bis zur ersten Verbesserung sowohl Effekte zugunsten als auch zuungunsten der Behandlung mit EC+FOLFOX vor, wobei die Vorteile in der Gesamtschau deutlich überwiegen:

Vorteile:

- Symptomskala Schmerz (Zeit bis zur ersten Verbesserung)
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1:
    HR [95%-KI]: 1,36 [1,01; 1,83]; p=0,0427
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2:
    HR [95%-KI]: 1,75 [1,07; 2,86]; p=0,0232
- Symptomskala Schlaflosigkeit (Zeit bis zur ersten Verbesserung)
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1:
    HR [95%-KI]: 1,45 [1,04; 2,01]; p=0,0255
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2:
    HR [95%-KI]: 1,65 [0,99; 2,73]; p=0,0496
- Symptom Diarrhö (Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1):
  - Zeit bis zur ersten Verschlechterung:
    HR [95%-KI]: 0,60 [0,44; 0,80]; p=0,0006

- Zeit bis zur ersten Verbesserung:
  HR [95%-KI]: 1,72 [1,10; 2,72]; p=0,0170

Nachteile:

- Symptomskala Fatigue (Zeit bis zur ersten Verschlechterung):
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1:
    HR [95%-KI]: 1,33 [1,04; 1,71]; p=0,0221
  - Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2:
    HR [95%-KI]: 1,74 [1,17; 2,59]; p=0,0052
- Symptomskala Appetitlosigkeit (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2):
  HR [95%-KI]: 2,03 [1,29; 3,20]; p=0,0019

Dem Nachteil in der Symptomskala Fatigue steht bei den UE ein Vorteil in dem PT Ermüdung entgegen. Zudem traten im EC+FOLFOX-Arm im Vergleich zur zVT überwiegend nicht schwere/schwerwiegende Ermüdungs-Ereignisse von Grad 1 und Grad 2 auf. Ereignisse vom Grad ≥3 traten unter der Behandlung mit EC+FOLFOX bei lediglich 2,6% der Patienten (UE) bzw. 0,4% der Patienten (SUE) auf. Auch der Nachteil in der Symptomskala Appetitlosigkeit bestätigt sich nicht in den UE-Auswertungen.

Insgesamt betrachtet zeigen die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 eine wesentliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik – insbesondere in Bezug auf Diarrhö, Schmerz und Schlaflosigkeit – unter der Behandlung mit EC+FOLFOX und somit eine Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Vergleich zur zVT. Die positiven Effekte in Bezug auf Diarrhö und Schmerz spiegeln sich zudem in den UE-Auswertungen wider. So zeigen sich die Vorteile in der Diarrhö ebenfalls in dem PT Diarrhö jeglichen Grades, schwerwiegenden Grades und schweren Grades; die Vorteile für Schmerzen in den PT Rückenschmerzen und Abdominalschmerz.

Fazit zur Morbidität

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von EC+FOLFOX gegenüber der zVT, der vor allem auf einer Verzögerung der Krankheitsprogression und einem verbesserten Tumoransprechen, sowie einer klinisch relevanten Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik beruht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des primär palliativen Therapieziels kommt der Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität im vorliegenden Setting eine hohe Relevanz zu. Insbesondere im palliativen Setting stellt der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und das Aufrechterhalten des Alltags und der sozialen Kontakte einen für den Patienten unmittelbar wahrnehmbaren Nutzen dar.

Die Lebensqualität wurde mittels des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 (globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen [körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion]) erhoben. Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht der Patienten stellt einen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt dar.

EORTC QLQ-C30 – gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen Items (globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) liegen hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung und der Zeit bis zur ersten Verbesserung sowohl Effekte zugunsten als auch zuungunsten der Behandlung mit EC+FOLFOX vor, wobei die Vorteile in der Gesamtschau deutlich überwiegen: Den beiden Nachteilen in der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in den Funktionsskalen körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Vergleich EC+FOLFOX und zu Kontrolle 1: HR [95%-KI]: 1,34 [1,01; 1,76]; p=0,0398) und kognitive Funktion (Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 1,62 [1,05; 2,48]; p=0,0271) stehen Vorteile für das Item globaler Gesundheitszustand (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 1,74 [1,02; 2,96]; p=0,0389) sowie Vorteile für die Funktionsskalen körperliche Funktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 2,80 [1,21; 6,49]; p=0,0122), Rollenfunktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 2,55 [1,32; 4,91]; p=0,0039), emotionale Funktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 2,00 [1,22; 3,30]; p=0,0055) sowie der Funktionsskala soziale Funktion (Zeit bis zur ersten Verbesserung, Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2: HR [95%-KI]: 1,93 [1,10; 3,40]; p=0,0204) gegenüber.

Insgesamt betrachtet zeigen die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 somit eine im Verlauf deutlich verbesserte Lebensqualität. Bereits der Erhalt bzw. die weitgehende Stabilisierung der Lebensqualität gilt im vorliegenden Anwendungsgebiet, unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, als klinisch relevant, da die funktionellen und psychischen Fähigkeiten des Patienten erhalten bleiben. Umso bemerkenswerter sind die gezeigten Verbesserungen im globalen Gesundheitszustand sowie den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion zu bewerten.

Fazit zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Insgesamt ergibt sich in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von EC+FOLFOX gegenüber der zVT, der auf einer Verbesserung des globalen Gesundheitszustandes sowie den Funktionsskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie der indikationsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert.

Unerwünschte Ereignisse - Verträglichkeit

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden sämtliche UE erfasst, die während der Behandlungsphase und bis 28 Tage nach Ende der Therapie auftraten oder sich verschlechterten.

Darüber hinaus wurden SUE, soweit ein Zusammenhang mit der Studientherapie nicht ausgeschlossen werden konnte, auch über diesen Zeitraum hinaus berichtet. Um den Behandlungsunterschied abzubilden, wurde jeweils die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses analysiert und – soweit berechenbar – wurden die HR als Effektschätzer herangezogen.

Gesamtraten (ohne erkrankungsbezogene Ergebnisse), häufige SUE nach SOC und PT, häufige schwere UE nach SOC und PT

Für die UE zeigten sich statistisch signifikante Effekte sowohl zugunsten als auch zuungunsten der Behandlung mit EC+FOLFOX im Vergleich zur zVT:

Es zeigte sich sowohl im Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1 also auch im Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2 bei den UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX (HR [95%-KI]: 1,27 [1,05; 1,53]; p=0,0129 bzw. HR [95%-KI]: 1,57 [1,19; 2,08]; p=0,0015). Für SUE, schwere UE und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Bei den SUE nach SOC und PT zeigte sich für EC+FOLFOX kein statistisch signifikanter Unterschied im Vergleich zu Kontrolle 1. Im Vergleich zu Kontrolle 2 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil in dem schwerwiegendem PT Diarrhö für die Behandlung mit EC+FOLFOX.

Bei den schweren UE nach SOC und PT zeigten sich statistisch signifikante Vorteile gegenüber Kontrolle 1 in dem PT Diarrhö sowie in dem PT Hypertonie. Gegenüber Kontrolle 2 zeigten sich statistisch signifikante Vorteile in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie dem zugehörigen PT Lungenembolie, dem PT Diarrhö und der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen. Statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von EC+FOLFOX zeigten sich gegenüber Kontrolle 1 sowie Kontrolle 2 hinsichtlich dem PT Anämie und PT Lipase erhöht sowie der SOC Erkrankungen des Nervensystems; gegenüber Kontrolle 1 zudem bei der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie der SOC Untersuchungen und gegenüber Kontrolle 2 zudem bei der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Bei den zuvor beschriebenen UE zuungunsten von EC+FOLFOX handelt es sich um bekannte Nebenwirkungen von Encorafenib und/oder Cetuximab oder der Kombinationschemotherapie FOLFOX: Sowohl Erkrankungen des Nervensystems als auch der Haut und des Unterhautgewebes sind bekannte Nebenwirkungen unter der Behandlung mit Encorafenib als Monotherapie sowie auch in Kombination mit Cetuximab [1]. Aufgrund von durch Oxaliplatin-verursachter Neurotoxizität ist auch FOLFOX bekanntermaßen mit Erkrankungen des Nervensystems assoziiert. Auch Anämien sind bekannte, in der Fachinformation beschriebene hämatologische Nebenwirkungen der Oxaliplatin-Komponente des FOLFOX-Schemas [49]. Die beobachteten Nebenwirkungen waren meist transient und gut behandelbar. So war die mediane Dauer der Ereignisse mit signifikantem Unterschied zuungunsten von EC+FOLFOX überwiegend gering (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 0,26 Monate; PT Anämie 0,30 Monate; PT Lipase erhöht 0,95 Monate; SOC Untersuchungen 0,44 Monate; SOC

Erkrankungen des Nervensystems 2,07 Monate; sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes 0,76 Monate) und der Anteil mit vollständiger Erholung (Resolved-Rate) hoch (SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems 98,3%, PT Anämie 97,0%; PT Lipase erhöht 93,9%; SOC Untersuchungen 93,6%; SOC Erkrankungen des Nervensystems 64,4% sowie SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes 82,4%).

Im Vergleich zum bekannten Sicherheitsprofil von EC alleine zeigt sich unter der Kombinationstherapie EC+FOLFOX eine erhöhte Häufigkeit einzelner UE sowie das Auftreten zusätzlicher Ereignisse, die dem Kombinationspartner FOLFOX zugeordnet werden können. Hinweise auf neue oder bislang nicht bekannte sicherheitsrelevante Risiken ergeben sich aus den vorliegenden Daten jedoch nicht. Die beobachteten Veränderungen im Nebenwirkungsprofil sind im Wesentlichen durch das erwartete Toxizitätsprofil der zusätzlichen Therapiekomponente FOLFOX erklärbar.

Insgesamt wurde EC+FOLFOX von Patienten mit mKRK und BRAF-V600E-Mutation gut vertragen. Bei den unter der Behandlung mit EC+FOLFOX auftretenden UE handelt es sich um vorhersehbare und überwiegend niedriggradige UE, die zudem klinisch gut kontrollierbar sowie zeitlich von vorübergehender Natur bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbar sind.

Fazit Verträglichkeit

Aufgrund ihrer Vorhersehbarkeit wird davon ausgegangen, dass die beobachteten Nebenwirkungen von EC+FOLFOX bei angemessener Überwachung klinisch gut beherrschbar sind. Dies wird auch durch die beobachteten Behandlungsdauern bestätigt (siehe Tabelle 4-15), die unter EC+FOLFOX im Vergleich zu den Kontrollen deutlich länger waren. Die längste Behandlungsdauer zeigte sich unter Encorafenib, was auf eine gute Verträglichkeit hindeutet. Zudem traten die beobachteten Nebenwirkungen überwiegend vorübergehend auf und gingen mit einer in der Gesamtschau verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher. Unter Berücksichtigung des klinisch relevanten Nutzens von EC+FOLFOX zur Behandlung des mKRK sind die Nebenwirkungen daher als beherrschbar und akzeptabel einzustufen. Insgesamt ist in Bezug auf die Verträglichkeit ein Zusatznutzen von EC+FOLFOX gegenüber der zVT **nicht belegt**.

Fazit in der Gesamtschau

Das KRK zählt in Deutschland zu den häufigsten Krebserkrankungen. Mit ca. 25.000 Neuerkrankungen bei den Frauen und ca. 30.000 Neuerkrankungen bei den Männern im Jahr 2023 stellt das KRK die zweit- (Frauen) bzw. dritthäufigste (Männer) Krebsneuerkrankung in Deutschland dar [42].

Die Patienten des hier vorliegenden Anwendungsgebietes befinden sich im metastasierten Stadium und weisen eine BRAF-V600E-Mutation auf. Während beim mKRK insgesamt durch die modernen Systemtherapien (monoklonale Antikörper plus Chemotherapie) das Gesamtüberleben auf mittlerweile ca. 30 Monate gesteigert werden konnte [27, 28], haben Patienten mit BRAF-V600E-Mutation eine wesentlich schlechtere Prognose: Diese molekulare Subgruppe ist durch einen besonders aggressiven Krankheitsverlauf und eine deutlich verkürzte

Gesamtüberlebenszeit gekennzeichnet. Das mediane Gesamtüberleben liegt je nach Publikation lediglich zwischen 7 und 24 Monaten [50-56], im Schnitt kann von etwa 12 Monaten ausgegangen werden [57]. Dies zeigt deutlich den hohen therapeutischen Bedarf für eine wirkungsvolle Therapie des mKRK mit BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie.

Mit der Zulassungsstudie BREAKWATER liegt für die vorliegende Nutzenbewertung eine Studie von hoher Evidenzgüte und Aussagesicherheit vor in welcher die deutliche Überlegenheit in der Wirksamkeit der Behandlung mit EC+FOLFOX gegenüber einer Behandlung mit der zVT gezeigt werden konnte: Unter der Wirkstoffkombination EC+FOLFOX kommt es zu einem erheblichen Überlebensvorteil. Unter der Behandlung mit EC+FOLFOX überlebten die Patienten fast doppelt so lange im Vergleich zur zVT (im Median rund 15 Monate länger als unter Kontrolle 1 bzw. rund 10 Monate länger unter Kontrolle 2) und das Sterberisiko wurde um 51% gegenüber Kontrolle 1 bzw. um 41% gegenüber Kontrolle 2 verringert). Zudem wurde das mediane PFS unter EC+FOLFOX im Vergleich zur zVT deutlich verlängert, einhergehend mit einem verbesserten Tumoransprechen sowie einer klinisch relevanten Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik. Die reduzierte Symptomlast spiegelt sich zudem in einer in der Gesamtschau verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und des primär palliativen Therapieziels kommt bereits der Aufrechterhaltung einer stabilen Lebensqualität im vorliegenden Setting eine hohe Relevanz zu, umso bemerkenswerter ist, dass sich darüber hinaus in einzelnen Bereichen sogar Verbesserungen zeigen.

Die Verträglichkeit von EC+FOLFOX war insgesamt gut. Bei den auftretenden UE handelt es sich in der Regel um vorhersehbare und überwiegend niedriggradige UE, die zudem klinisch gut kontrollierbar sowie zeitlich von vorübergehender Natur bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbar sind. Dies spiegelt sich auch in den beobachteten Behandlungsdauern wider, die unter EC+FOLFOX im Vergleich zu den Kontroll-Armen deutlich länger waren. Zudem wurden keine neuen Sicherheitssignale für Encorafenib identifiziert. Unter Berücksichtigung des klinisch relevanten Nutzens von EC+FOLFOX zur Behandlung des mKRK sind die Nebenwirkungen als beherrschbar und akzeptabel einzustufen.

Die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Subgruppenanalysen ergeben keine nutzenbewertungs-relevanten Subgruppenmodifikationen. Daher gilt der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patienten im Anwendungsgebiet von EC+FOLFOX als belegt.

Insgesamt beruht der Zusatznutzen der Therapie mit EC+FOLFOX gegenüber der zVT somit auf einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens, mit Vorteilen in der Verzögerung der Krankheitsprogression sowie einer Verzögerung der Verschlechterung bzw. einer früheren Verbesserung der Symptomatik in Verbindung mit einer stabilen, in der Gesamtschau sogar verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gutem Verträglichkeits- und Sicherheitsprofils mit vorhersehbaren, klinisch gut kontrollierbaren und zeitlich vorübergehenden bzw. über eine Dosisanpassung oder Begleitmedikation im klinischen Alltag beherrschbaren Nebenwirkungen. Somit liegt für die Therapie mit EC+FOLFOX zur Behandlung erwachsener mKRK-Patienten mit einer BRAF-

V600E-Mutation in der Erstlinie insgesamt ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** im Vergleich zur zVT vor.

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mKRK mit einer BRAF-V600E-Mutation in der Erstlinie	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; mKRK: Metastasiertes Kolorektalkarzinom	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[23], Molenberghs 2010[24]).

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 STE (Burzykowski 2006[25]) 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 2006[26]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[23] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[24] 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.
[25] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[26] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. Pierre Fabre Médicament. Fachinformation Braftovi® 50 mg / 75 mg Hartkapseln (Stand 06/2026) - Encorafenib. 2026.
2. Pfizer Inc. Studie BREAKWATER - Übersicht der Interims-Studienberichte 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2023-B-239. 2023.
4. Bundesministerium für Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75. 2025. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html. [Zugriff am: 18.06.2026]
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 18.06.2026]
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report. A10-05 2011.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 8.0 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2026.
9. Marschner N, Zacharias S, Lordick F, Hegewisch-Becker S, Martens U, Welt A, et al. Association of Disease Progression With Health-Related Quality of Life Among Adults With Breast, Lung, Pancreatic, and Colorectal Cancer. JAMA Netw Open. 2020;3(3):e200643.

10. Modi S, Panageas KS, Duck ET, Bach A, Weinstock N, Dougherty J, et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2002;20(17):3665-73.
11. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. Oncologist. 2008;13 Suppl 2:19-21.
12. Shin DB, Bang SM, Park SH, Kang HG, Jue JI, Han SH, et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. Med Oncol. 2008;25(1):81-7.
13. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer. 2006;106(3):494-504.
14. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Seelische Belastungen bei Krebs. Angst, Wut, Verzweiflung: Was können Betroffene tun? 2023. Verfügbar unter: https://www.krebsinformationsdienst.de/krebs-und-psyche/seelische-belastungen-angst. [Zugriff am: 20.05.2026]
15. Szende A, Janssen B, Canbasés J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. 2014. Verfügbar unter: https://eq-5dpublications.euroqol.org/download?id=0_54006&fileId=54415. [Zugriff am: 18.06.2026]
16. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument - Version 4.0. 2025. Verfügbar unter: https://euroqol.org/publications/user-guides/. [Zugriff am: 18.06.2026]
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ramucirumab (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1399/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Ramucirumab_D216.pdf. [Zugriff am: 18.06.2026]
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Durvalumab (Neues Anwendungsgebiet: Muskelinvasives Blasenkarzinom (MIBC), neoadjuvante/adjuvante Therapie nach Zystektomie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin) 2026. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1247/#beschluesse. [Zugriff am: 18.02.2026]
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4607/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-653.pdf. [Zugriff am: 18.06.2026]
20. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.
21. Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol. 1995;13(5):1249-54.
22. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-

life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.
23. Basch E, Deal AM, Kris MG, Scher HI, Hudis CA, Sabbatini P, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol. 2016;34(6):557-65.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fruquintinib (Kolorektalkarzinom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7800/2024-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Fruquintinib_D-1076.pdf. [Zugriff am: 18.06.2026]
25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
26. Demmer M, Heinemann V, Universitätsbibliothek L-M-U. Das metastasierte kolorektale Karzinom : eine Analyse der Überlebenszeiten und Therapiemodalitäten im zeitlichen Verlauf von 1994 bis 2014. 2020.
27. Hofheinz R-D, Arnold D, Borner M, Eisterer W, Faber G, Folprecht G, et al. Onkopedia Leitlinie: Kolonkarzinom. 2026. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 18.05.2026]
28. Hofheinz R-D, Borner M, Eisterer W, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U, et al. Onkopedia Leitlinie: Rektumkarzinom. 2026. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html. [Zugriff am: 18.05.2026]
29. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.1, 2026, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2026. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.1.pdf. [Zugriff am: 03.03.2026]
30. Cremolini C, Chalabi M, Elez E, Fassan M, Gelli M, Goere D, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2026.
31. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, et al. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2025;392(24):2425-37.
32. Kopetz S, Yoshino T, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med. 2025;31(3):901-8.
33. Kopetz S, Tabernero J, Elez E. BREAKWATER Phase III: results for encorafenib and cetuximab plus mFOLFOX6 in first-line BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. Future Oncol. 2025;21(28):3585-8.
34. ClinicalTrials.gov. NCT04607421 - Titel: 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 CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E-MUTANT COLORECTAL CANCER. 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04607421. [Zugriff am: 04.05.2026]
35. EU-CTR. 2020-001288-99 - Titel: 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 CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E MUTANT COLORECTAL CANCER. 2026. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001288-99. [Zugriff am: 04.05.2026]

36. CTIS. 2023-509405-77-00 - Titel: C4221015 - 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 CETUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH METASTATIC BRAF V600E MUTANT COLORECTAL CANCER. 2026. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509405-77-00. [Zugriff am: 04.05.2026]
37. Merck Europe B.V. Fachinformation Erbitux® 5 mg/ml Infusionslösung (Stand 12/2024) - Cetuximab. 2024.
38. AqVida GmbH. Fachinformation Irinotecan HCl AqVida 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 02/2025). 2025.
39. Cervantes A, Adam R, Rosello S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;34(1):10-32.
40. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Version 3.0, 2025, AWMF-Registernummer 021/007OL. 2025. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_3/LL_KRK_Langversion_3.0.pdf. [Zugriff am: 18.06.2026]
41. Webster-Clark M, Sanoff HK, Keil AP, Sturmer T, Westreich D, Lund JL. Comparing FOLFOX delivery in trial and real-world populations using longitudinal cumulative dose. Journal of Clinical Oncology. 2021;39(15_suppl):1521-.
42. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland 2021-2023. 15 Ausgabe. 2025. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2025.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 13.05.2026]
43. Brookmeyer R, Crowley J. A Confidence Interval for the Median Survival Time. Biometrics. 1982;38(1):29-41.
44. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, Michl M, Schulz C, von Einem JC, et al. Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. Visceral medicine. 2017;33(1):70-5.
45. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Colon Cancer, Version 2.2026. 2026.
46. Cremolini C, Di Bartolomeo M, Amatu A, Antoniotti C, Moretto R, Berenato R, et al. BRAF codons 594 and 596 mutations identify a new molecular subtype of metastatic colorectal cancer at favorable prognosis. Ann Oncol. 2015;26(10):2092-7.
47. Leitlinienprogramm Onkologie. Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen, Version 2.1, 2023, AWMF-Registernummer 032-051 OL. 2023. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Psychoonkologie/Version_2/LL_Psychoonkologie_Langversion_2.1.pdf. [Zugriff am: 03.03.2026]

48. Deutsche Krebshilfe e.V. Darmkrebs - Antworten. Hilfen. Perspektiven. 2020. Verfügbar unter: https://www.krebshilfe.de/infomaterial/Blaue_Ratgeber/Darmkrebs_BlaueRatgeber_DeutscheKrebshilfe.pdf. [Zugriff am: 13.05.2026]
49. Bendalis GmbH. Fachinformation Oxali-Bendalis 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 03/2025). 2025.
50. Sorbye H, Dragomir A, Sundstrom M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. PLoS One. 2015;10(6):e0131046.
51. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. Cancer. 2011;117(20):4623-32.
52. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. Lancet Oncol. 2015;16(13):1306-15.
53. Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, Ciardiello F, Heeger S, Schlichting M, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. Eur J Cancer. 2012;48(10):1466-75.
54. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369(11):1023-34.
55. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. Eur J Cancer. 2017;79:50-60.
56. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer. 2014;50(1):57-63.
57. Pierre Fabre Pharma GmbH. Modul 3A - Encorafenib ist in Kombination mit Cetuximab angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2020.
58. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S, Featherstone R, Littlewood A, Metzendorf M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.5. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies 2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07") 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[27]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215.276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67.684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243.348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46.088
5	or/1-4	354.183
6	ticagrelor*.mp.	4.448
7	exp randomized controlled trial/	621.265
8	controlled clinical trial.pt.	95.592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1.146.056
10	clinical trials as topic.sh.	203.134
11	trial.ti.	316.232
12	or/7-11	1.622.239
13	exp animals/ not humans.sh.	5.251.605
14	12 not 13	1.494.779
15	and/5-6,14	1.144

[27] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. 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 4-81: MEDLINE-Suchstrategie für RCT

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 30, 2026
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.05.2026
Zeitsegment	1946 bis 30.04.2026
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Lefebvre [58]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(adeno* or carcinom* or cancer* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	5.962.578
2	(colo* or rect* or bowel* or large intestin*).mp.	1.809.123
3	1 and 2	610.003
4	?CRC.mp.	68.958
5	exp Colorectal Neoplasms/	265.430
6	3 or 4 or 5	625.040
7	(Encorafenib* or braftovi* or LGX-818* or LGX818* or ONO-7702* or ONO7702* or CS-2289* or CS2289* or PF-07263896* or PF07263896*).mp. or 1269440-17-6.rn.	566
8	6 and 7	200
9	exp randomized controlled trial/	66.1764
10	controlled clinical trial.pt.	9.5746
11	(randomized or placebo or randomly).ab.	1.273.832
12	clinical trials as topic.sh.	207.380
13	trial.ti.	366.222
14	9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.774.150
15	exp animals/ not humans.sh.	5.449.410
16	14 not 15	1.637.975
17	8 and 16	33

Tabelle 4-82: Cochrane-Suchstrategie für RCT

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2026
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	04.05.2026
Zeitsegment	März 2026
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(adeno* or carcinom* or cancer* or tumo?* or neoplas* or malig*).mp.	318.441
2	(colo* or rect* or bowel* or large intestin*).mp.	122.450
3	1 and 2	45.214
4	?CRC.mp.	6.159
5	exp Colorectal Neoplasms/	13.586
6	3 or 4 or 5	47.522
7	(Encorafenib* or braftovi* or LGX-818* or LGX818* or ONO-7702* or ONO7702* or CS-2289* or CS2289* or PF-07263896* or PF07263896* or 1269440-17-6).mp.	197
8	6 and 7	81

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

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

Tabelle 4-83: Suchstrategien

Studienregister	ClinicalTrials.gov	
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov	
Datum der Suche	04.05.2026	
Suchstrategie	Condition/Disease:	
	Intervention/Treatment:	Encorafenib OR Braftovi OR LGX818 OR LGX 818 OR LGX-818 OR ONO7702 OR ONO 7702 OR ONO-7702 OR PF-07263896 OR PF07263896 OR 1269440-17-6
	Other terms	
Treffer	**101**	

Studienregister	Clinical Trials Information System	
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials	
Datum der Suche	04.05.2026	
Suchstrategie	Contain all of these terms	
	Contain any of these terms	Encorafenib, Braftovi, LGX818, LGX 818, LGX-818, ONO7702, ONO 7702, ONO-7702, PF-07263896, PF07263896, 1269440-17-6
	Does not contain any of these terms	
Treffer	**21**	

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.05.2026
Suchstrategie	Encorafenib OR Braftovi OR LGX818 OR (LGX-818) OR (LGX 818) OR ONO7702 OR (ONO-7702) OR (ONO 7702) OR (PF-07263896) OR PF07263896 OR (1269440-17-6)
Treffer	**39**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Register	Trefferzahl	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
CT.gov	101	100 (Nr. 1 – 100)	1
CTIS	21	20 (Nr. 101 – 120)	1
EU-CTR	39	38 (Nr. 121 – 158)	1
Summe	161	158	3

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov (CT.gov)			
1.	NCT01436656	A Phase I, Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of Oral LGX818 in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2011. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01436656	A5 anderer Studientyp
2.	NCT01519427	A Phase II Trial of MAP Kinase Inhibition With AZD6244 Hydrogen Sulfate in Combination With MK-2206 (Akt Inhibitor) in Patients With BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Whose Disease Has Progressed on Prior Therapy With a Selective BRAF Inhibitor (i.e., Vemurafenib, Dabrafenib, LGX818). ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01519427	A1 andere Population
3.	NCT01543698	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. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter:	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01543698	
4.	NCT01719380	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. ClinicalTrials.gov. 2012. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01719380	A2 andere Intervention
5.	NCT01777776	A Phase Ib/II, Multicenter, Study of LEE011 in Combination With LGX818 in Adult Patients With BRAF Mutant Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01777776	A2 andere Intervention
6.	NCT01820364	Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01820364	A1 andere Population
7.	NCT01894672	A Phase 2 Trial of the BRAF Inhibitor, LGX818, Utilizing a Pulsatile Schedule in Patients With Stage IV or Unresectable Stage III Melanoma Characterized by a BRAFV600 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01894672	A1 andere Population
8.	NCT01909453	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. ClinicalTrials.gov. 2013. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01909453	A1 andere Population
9.	NCT01981187	Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 4 - LGX818 for Patients With BRAFV600 Mutated Tumors. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01981187	A5 anderer Studientyp
10.	NCT02109653	A Phase II, Single Arm, Open-label, Multicenter, Study of Oral LGX818 in Patients With BRAF V600 Mutant, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) That Have Progressed During or After at Least One Prior Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02109653	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
11.	NCT02159066	The LOGIC 2 Trial A Phase II, Multi-center, Open-label Study of Sequential LGX818/MEK162 Combination Followed by a Rational Combination With Targeted Agents After Progression, to Overcome Resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02159066	A1 andere Population
12.	NCT02263898	Biomarkers of Durable Response With Intermittent Therapy With LGX818 and MEK162 Combined Therapy in Patients With BRAF Mutant Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02263898	A1 andere Population
13.	NCT02278133	A Phase Ib/II Multi-center, Open Label, Dose Escalation Study of WNT974, LGX818 and Cetuximab in Patients With BRAFV600-mutant KRAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer Harboring Wnt Pathway Mutations. ClinicalTrials.gov. 2014. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02278133	A5 anderer Studientyp
14.	NCT02382549	A TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF A HELPER PEPTIDE VACCINE PLUS COMBINATION OF BRAF INHIBITION AND MEK INHIBITION (MEL61). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02382549	A1 andere Population
15.	NCT02631447	A Three Arms Prospective, Randomized Phase II Study to Evaluate the Best Sequential Approach With Combo Immunotherapy (Ipilimumab/Nivolumab) and Combo Target Therapy (LGX818/MEK162) in Patients With Metastatic Melanoma and BRAF Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02631447	A1 andere Population
16.	NCT02675946	A Phase 1 Open-label Dose Escalation Study of CGX1321 in Subjects With Advanced Solid Tumors With Expansion in Advanced Gastrointestinal Tumors and Phase 1b Study of CGX1321 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Colorectal Cancer or in Combination With Encorafenib + Cetuximab in Subjects With BRAFV600E Mutated Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02675946	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
17.	NCT02834364	LGX818 in Combination With MEK162 in Refractory or Relapsed Multiple Myeloma Patients With BRAFV600E or BRAFV600K Mutation. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02834364	A1 andere Population
18.	NCT02857270	A Phase 1 Study of an ERK1/2 Inhibitor (LY3214996) Administered Alone or in Combination With Other Agents in Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02857270	A2 andere Intervention
19.	NCT02902042	A Randomized Phase I / II Open Label, Multicentre Study of Encorafenib Plus Binimetinib and PD-1 Antibody Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02902042	A1 andere Population
20.	NCT02910700	A Phase II Study of the TRIplet Combination of Dabrafenib, Nivolumab, and Trametinib in Patients With Metastatic Melanoma (TRIDeNT) or Binimetinib, EnCorafenib, and NivolumAb (TRIBECA). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02910700	A1 andere Population
21.	NCT02928224	A Multicenter, Randomized, Open-label, 3-Arm Phase 3 Study of Encorafenib + Cetuximab Plus or Minus Binimetinib vs. Irinotecan/Cetuximab or Infusional 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinic Acid (FA)/Irinotecan (FOLFIRI)/Cetuximab With a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients With BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02928224	A1 andere Population
22.	NCT03026517	Phase I Trial of Phenformin With Patients With Combination BRAF Inhibitor/MEK Inhibitor in Patients With BRAFV600E/K-mutated Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03026517	A5 anderer Studientyp
23.	NCT03235245	Combination of Targeted Therapy (Encorafenib and Binimetinib) Followed by Combination of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) vs Immediate Combination of Immunotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAF V600 Mutation : an EORTC Randomized Phase II Study (EBIN). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03235245	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
24.	NCT03543969	Pilot Study of Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03543969	A1 andere Population
25.	NCT03563729	Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03563729	A1 andere Population
26.	NCT03693170	Phase II, Open-label, Single Arm, Multicenter Study of Encorafenib, Binimetinib Plus Cetuximab in Subjects With Previously Untreated BRAF V600E -Mutant Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03693170	A5 anderer Studientyp
27.	NCT03803553	Early Identification and Treatment of Occult Metastatic Disease in Stage III Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03803553	A2 andere Intervention
28.	NCT03839342	Binimetinib and Encorafenib for the Treatment of Advanced Solid Tumors With Non-V600E BRAF Mutations. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03839342	A1 andere Population
29.	NCT03843775	A Phase I/II Study of Binimetinib With Encorafenib in Patients With Non-V600 Activating BRAF Mutant Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03843775	A1 andere Population
30.	NCT03864042	An Open-label Phase 1 Study to Evaluate Drug-Drug Interactions of Agents Co-Administered With Encorafenib and Binimetinib in Patients With BRAF V600-mutant Unresectable or Metastatic Melanoma or Other Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03864042	A5 anderer Studientyp
31.	NCT03878719	A Multicenter, Open-label Phase 1b Study of the Combination of Binimetinib and Encorafenib in Adolescent Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03878719	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
32.	NCT03898908	Phase II, Multicentre Clinical Trial to Evaluate the Activity of Encorafenib and Binimetinib Administered Before Local Treatment in Patients With BRAF Mutant Melanoma Metastatic to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03898908	A1 andere Population
33.	NCT03911869	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. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03911869	A1 andere Population
34.	NCT03915951	A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients With BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03915951	A1 andere Population
35.	NCT03973918	A Phase II Study of Binimetinib in Combination With Encorafenib in Adults With Recurrent BRAF V600-Mutated High-Grade Astrocytoma or Other Primary Brain Tumor. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03973918	A1 andere Population
36.	NCT04017650	Phase I/II Trial of Encorafenib, Cetuximab, and Nivolumab in Microsatellite Stable BRAFV600E Metastatic Colorectal Cancer (BMS-MDACC CA209-8P6/ARRAY IST-818-101X). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04017650	A2 andere Intervention
37.	NCT04044430	Phase I/II Trial of Encorafenib, Binimetinib, and Nivolumab in Microsatellite Stable BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04044430	A2 andere Intervention
38.	NCT04045691	Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With Locally Advanced, Unresectable or Metastatic BRAFV600-mutated Melanoma: a Multi-centric, Multinational, Prospective, Longitudinal, Non-interventional Study in Germany, Austria and Switzerland - BERING MELANOMA. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04045691	A1 andere Population
39.	NCT04061980	Encorafenib/Binimetinib With or Without Nivolumab for Patients With Metastatic BRAF V600 Mutant Thyroid Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04061980	
40.	NCT04074096	Randomised Phase 2 Trial Testing the Addition of Upfront Stereotactic Radiosurgery to Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab Compared to Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab Alone in BRAFV600 Mutation-positive Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04074096	A1 andere Population
41.	NCT04221438	A Phase II Neoadjuvant Study of Encorafenib With Binimetinib in Patients With Resectable Locoregional Metastases From Cutaneous or Unknown Primary Melanoma (Stages III N1B/C/D). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04221438	A1 andere Population
42.	NCT04324112	Phase 2 Trial of Encorafenib Plus Binimetinib for Patients With BRAF V600 Mutated Relapsed/Refractory HCL. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04324112	A1 andere Population
43.	NCT04390243	BrafPanc: A Phase II Trial of Binimetinib in Combination With Encorafenib in Patients With Pancreatic Malignancies and a Somatic BRAFV600E Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04390243	A1 andere Population
44.	NCT04511013	A Randomized Phase 2 Trial of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab vs Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04511013	A1 andere Population
45.	NCT04526782	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. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04526782	A1 andere Population
46.	NCT04585815	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04585815	A1 andere Population
47.	NCT04655157	A Multi-Center Phase I/II Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Low-dose Ipilimumab. (QUAD 01: Quadruple Therapy in Melanoma). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04655157	
48.	NCT04657991	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 UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED MELANOMA. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04657991	A1 andere Population
49.	NCT04673955	Encorafenib and Cetuximab in Patients With Metastatic, BRAFV600E-mutated, Colorectal Carcinoma: a Multi-centric, Multi-national, Prospective, Longitudinal, Non-interventional Study in Germany, Austria and Switzerland. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04673955	A5 anderer Studientyp
50.	NCT04720768	A Phase 1B Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of the Combination of Encorafenib, Binimetinib and Palbociclib in Patients With BRAF-mutant Metastatic Melanoma (The CELEBRATE Study). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04720768	A1 andere Population
51.	NCT04741997	A Randomized Pilot Trial of Adjuvant Therapy Based on Pathologic Response After Neoadjuvant Encorafenib and Binimetinib in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04741997	A1 andere Population
52.	NCT04759846	'An Open Label, Multicentre, Phase I Study to Evaluate the Impact of Moderate and Severe Hepatic Impairments on the Pharmacokinetics and Safety of Encorafenib in Combination With Binimetinib in Adult Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600-mutant Solid Tumors'.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04759846	A5 anderer Studientyp
53.	NCT04800822	A PHASE 1, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER, DOSE ESCALATION AND DOSE EXPANSION STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND PRELIMINARY EVIDENCE OF ANTI-TUMOR ACTIVITY OF PF-07284892 (ARRY-558) AS A SINGLE AGENT AND IN COMBINATION THERAPY IN PARTICIPANTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04800822	
54.	NCT04801966	Safety and Oversight of the Individually Tailored Treatment Approach: A Novel Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04801966	A5 anderer Studientyp
55.	NCT04903119	A Phase 1 Study of Nilotinib in Combination With Dabrafenib and Trametinib or Encorafenib/Binimetinib in BRAF V600 Mutant Metastatic Melanoma After Progression on BRAF/MEK Inhibition. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04903119	A1 andere Population
56.	NCT05003622	Multicenter, Open-label, Phase 1 Study Investigating the Safety and Tolerability of Encorafenib Monotherapy in BRAF V600E-mutated Chinese Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05003622	A5 anderer Studientyp
57.	NCT05004350	A Multicenter, Randomized, Open-label, 2-arm, Phase II Study With a Safety lead-in Phase 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.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05004350	A2 andere Intervention
58.	NCT05026983	Phase II Study of Binimetinib With Encorafenib in Patients With Metastatic Melanoma and CNS Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05026983	A1 andere Population
59.	NCT05039177	A Phase 1b/2 Study of Agents Targeting the Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway in Patients With Advanced Gastrointestinal Malignancies (HERKULES-3). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05039177	A5 anderer Studientyp
60.	NCT05097378	Perioperative Encorafinib+Binimetinib in BRAFV600 Mutant Clinically Detected AJCC Stage III (B/C/D) or Oligometastatic Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05097378	A1 andere Population
61.	NCT05097599	StrataPATH™ (Precision Indications for Approved Therapies): A Study Evaluating the Clinical Activity and Safety of Approved Drugs Within Biomarker-Guided Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022.	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05097599	
62.	NCT05195632	Multicenter, Open-label, Phase II Study With a Safety Lead-in Part Investigating the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Encorafenib and Binimetinib Combination in BRAF V600E Mutated Chinese Patients With Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Are BRAF- and MEK Inhibitor Treatment-naïve. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05195632	A1 andere Population
63.	NCT05203172	ENCORAFENIB/BINIMETINIB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM ENCORAFENIB/BINIMETINIB CLINICAL STUDIES. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05203172	A2 andere Intervention
64.	NCT05217446	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI H/DMMR METASTATIC COLORECTAL CANCER. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05217446	A2 andere Intervention
65.	NCT05260684	Comparative Effectiveness of Different Targeted Therapies for BRAF-mutated Unresectable/Metastatic Melanoma in the United States. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05260684	A1 andere Population
66.	NCT05270044	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. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05270044	A1 andere Population
67.	NCT05304546	Overcoming Primary Resistance to Immunotherapy in Metastatic Melanoma Patients by Transient Addition of BRAF and MEK Inhibitors Followed by Pembrolizumab: A Pivotal Open Label, Single-site Study. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05304546	A5 anderer Studientyp
68.	NCT05308446	Randomized Phase II Trial of Encorafenib and Cetuximab With or Without Nivolumab (NSC #748726) for Patients With Previously Treated, Microsatellite Stable, BRAFV600E Metastatic and/or Unresectable Colorectal	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05308446	
69.	NCT05370807	A Phase-2 Clinical Trial of Regorafenib in Patients With Pretreated Advanced Melanoma - Definition of Two Additional Stratified Patient Cohorts of Regorafenib Plus BRAF-/MEK-inhibitors in Pretreated BRAF V600-mutant Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05370807	A1 andere Population
70.	NCT05443087	Dosing of Various Multi Kinases Inhibitors Plasma Concentrations for Patients Treated for Their Advanced Digestive Cancer, With the Aim to Determine the Best Optimal Dose for Each Treatment, in the Future. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05443087	A5 anderer Studientyp
71.	NCT05446142	A PHASE 1, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY IN HEALTHY PARTICIPANTS TO ESTIMATE THE BIOAVAILABILITY OF TWO NEW ENCORAFENIB FORMULATIONS RELATIVE TO THE CURRENT FORMULATION AND TO EVALUATE THE EFFECT OF A PROTON-PUMP INHIBITOR ON ENCORAFENIB PLASMA PHARMACOKINETICS. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05446142	A5 anderer Studientyp
72.	NCT05510895	Neoadjuvant Encorafenib, Binimetinib and Cetuximab for Patients With BRAF V600E Mutated/pMMR Localized Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05510895	A5 anderer Studientyp
73.	NCT05576896	A Single-Arm, Phase II Study of Autophagy Modulation Using Hydroxychloroquine in Combination With Encorafenib and Cetuximab or Panitumumab in Metastatic BRAF-mutated Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05576896	A2 andere Intervention
74.	NCT05611229	Real-World 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: An Observational Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05611229	A5 anderer Studientyp
75.	NCT05615818	Molecular Targeted Maintenance Therapy Versus Standard	A1 andere

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		of Care in Advanced Biliary Cancer: an International, Randomised, Controlled, Open-label, Platform Phase 3 Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05615818	Population
76.	NCT05639413	A Study to Collect Patients, Medical, and Biological Data From Patients Being Treated for Metastatic Colorectal Cancer With a Specific Genetic Mutation: BRAFV600E. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05639413	A5 anderer Studientyp
77.	NCT05706779	Combination of Encorafenib Plus Cetuximab in a Neoadjuvant Setting in Patients With Braf v600e-mutates Localised Colon or Upper Rectum Cancer (Neoraf Study). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05706779	A2 andere Intervention
78.	NCT05710406	Randomized Trial of Consolidation Targeted Adjuvant Therapy With Encorafenib and Cetuximab Versus Usual Care for Patients With Stage II/III BRAF V600E Colon Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05710406	A2 andere Intervention
79.	NCT05725200	Study to Investigate Outcome of Individualized Treatment Based on Pharmacogenomic Profiling & Ex Vivo Drug Sensitivity Testing of Patient-derived Organoids in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05725200	A5 anderer Studientyp
80.	NCT05743036	A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Center Study of ZN-c3 Administered in Combination With Encorafenib and Cetuximab in Adults With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05743036	A2 andere Intervention
81.	NCT05767879	Open Label Phase 2 Study Neo-Adjuvant BRAF/MEK Inhibition Followed by Surgery and Adjuvant BRAF/MEK Inhibition in In-transit Melanoma Metastases (NASAM). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05767879	A2 andere Intervention
82.	NCT05806268	Patient Characteristics, Associated Factors, and Clinical Outcomes of Prescribing Encorafenib and Binimetenib Versus Dabrafenib and Trametinib Among BRAF v600 Mutated Metastatic Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05806268	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
83.	NCT05848219	Healthcare Resource Utilization and Costs in Metastatic Melanoma Patients Initiated Dabrafenib + Trametinib and Encorafenib + Binimetinib. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05848219	A1 andere Population
84.	NCT05926960	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 DURING OR AFTER PRIOR TREATMENT WITH ANTI-PD-1 THERAPY. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05926960	A1 andere Population
85.	NCT05954546	Overall Survival (OS) in Patients With Metastatic BRAFV600-mutant Melanoma Treated With Encorafenib Plus Binimetinib in the COLUMBUS Trial Versus in Real-world Practice Data. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05954546	A1 andere Population
86.	NCT05985954	Open-label Phase 1b Study of Ulixertinib and Cetuximab or Ulixertinib in Combination With Cetuximab and Encorafenib in Patients With Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer Who Have Previously Received EGFR or BRAF-directed Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05985954	A2 andere Intervention
87.	NCT06102902	A Phase 1 Study of ZEN003694 (ZEN-3694) in Combination With Cetuximab and Encorafenib in Patients With Refractory BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06102902	A2 andere Intervention
88.	NCT06194929	Phase 1b/2 Trial of Defactinib and Avutometinib, With or Without Encorafenib, for the Treatment of Patients With Brain Metastases From Cutaneous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06194929	A1 andere Population
89.	NCT06207656	Multicenter Phase 2 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. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06207656	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
90.	NCT06411600	Bevacizumab Plus encoRAfenib-cetuximab in BRAF-V600E Mutated Metastatic Colorectal Cancer, a Phase II Study With a Safety lead-in Cohort, the BRAVE Trial. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06411600	A2 andere Intervention
91.	NCT06470880	Circulating Tumour DNA Guided Adaptive BRAF and MEK Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06470880	A2 andere Intervention
92.	NCT06578559	Single Arm Phase II Study of ctDNA-guided Encorafenib Plus Cetuximab Retreatment in Patients With BRAF V600E Mutated mCRC (BRICKET). ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06578559	A1 andere Population
93.	NCT06640166	Encorafenib + Cetuximab Beyond Progression in Combination With FOLFIRI in Patients With BRAF V600E Mutated Metastatic Colorectal Cancer Progressing on Encorafenib + Cetuximab.. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06640166	A1 andere Population
94.	NCT06774989	Real-life Pharmacological Monitoring of Encorafenib-Binimetinib in the Treatment of Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06774989	A1 andere Population
95.	NCT06887088	Phase II, Single Arm, Multicentre Clinical Trial to Evaluate the Activity of Encorafenib Plus Binimetinib Followed by Cemiplimab And Fianlimab in Patients With BRAF Mutated Melanoma and Symptomatic Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06887088	A1 andere Population
96.	NCT07022457	UK ENcorafenib and BInimetinib Real-world Study in Melanoma (UK-EnBiRiM): A Prospective Observational Real-world App-based Study to Explore HRQoL Outcomes, of Adults With Metastatic Cutaneous BRAF V600 Mutation-positive Melanoma, Initiated on Combination Encorafenib and Binimetinib Therapy in the UK. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07022457	A2 andere Intervention
97.	NCT07092410	Surgical or Radiotherapeutic Intervention Concerning Large Singular Stable to Progressive Metastases in Patients With BRAFV600-mutated Melanoma Receiving Treatment With Encorafenib + Binimetinib. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07092410	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
98.	NCT07178717	A Phase 2, Single-Arm Study of Encorafenib Plus Cetuximab as Rechallenge Treatment of BRAF V600E-mutant Metastatic Colorectal Cancer Patients After Previous Therapy With BRAF Inhibitors-based Combinations: the RefIsh Trial. ClinicalTrials.gov. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07178717	A1 andere Population
99.	NCT07256184	Evaluation of Clinical, Pathologic, and Molecular Determinants of Prognosis and Treatment Response in Patients With Metastatic Malignant Melanoma: A Multicenter Retrospective Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07256184	A1 andere Population
100.	NCT07318389	ASCEND-CRC: Profiling and Targeting Dynamic Tumor Resistance in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2026. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07318389	A5 anderer Studientyp
Clinical Trials Information System (CTIS)			
101.	2023-505376-30-00	EORTC 1612-MG: Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation: an EORTC randomized phase II study (EBIN). CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-505376-30-00	A1 andere Population
102.	2024-516585-11-00	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. The MEMBRAINS trial. CTIS. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516585-11-00	A1 andere Population
103.	2024-515929-28-00	C4221008 - A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAFV600-mutant Non-small Cell Lung Cancer. CTIS. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515929-28-00	A1 andere Population
104.	2023-505302-42-00	BEPCOME-MB: Phase 2, randomised trial testing the addition of upfront stereotactic radiosurgery to binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab in comparison with binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab alone in patients with BRAFV600 mutationpositive melanoma with brain metastasis. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		trials/?lang=en&EUCT=2023-505302-42-00	
105.	2024-515944-22-00	IFCT-1904 ENCO-BRAF 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. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515944-22-00	A1 andere Population
106.	2024-512038-13-00	C4221016 - 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 Unresectable Locally Advanced Melanoma. CTIS. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512038-13-00	A1 andere Population
107.	2023-509408-13-00	C4221026: ENCORAFENIB/BINIMETINIB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM ENCORAFENIB/BINIMETINIB CLINICAL STUDIES. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509408-13-00	A2 andere Intervention
108.	2024-512119-34-00	C4221022 - A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC COLORECTAL CANCER. CTIS. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512119-34-00	A2 andere Intervention
109.	2024-514087-11-02	A phase-2 clinical trial of regorafenib in patients with pretreated advanced melanoma. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514087-11-02	A1 andere Population
110.	2023-508100-38-00	SAFIR ABC10 : Molecular targeted maintenance therapy versus standard of care in advanced biliary cancer: an international, randomised, controlled, open-label, platform phase 3 trial. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508100-38-00	A1 andere Population
111.	2024-514107-34-00	FFCD 2006 – NEORAF : A MULTI-CENTRE, OPEN-LABEL, PILOT TRIAL EVALUATING THE COMBINATION ENCORAFENIB AND CETUXIMAB	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		IN A NEOADJUVANT SETTING IN PATIENTS WITH BRAF V600E-MUTATED LOCALISED COLON OR UPPER RECTUM CANCER. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514107-34-00	
112.	2023-509471-17-00	C4221023 - 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 DURING OR AFTER PRIOR TREATMENT WITH ANTI−PD-1 THERAPY. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509471-17-00	A1 andere Population
113.	2023-508615-24-00	ENCORAFENIB+CETUXIMAB BEYOND PROGRESSION IN COMBINATION WITH FOLFIRI IN PATIENTS WITH BRAF V600E MUTATED METASTATIC COLORECTAL CANCER PROGRESSING ON ENCORAFENIB + CETUXIMAB. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508615-24-00	A1 andere Population
114.	2024-513375-40-00	Phase II, single arm, multicentre clinical trial to evaluate the activity of encorafenib plus binimetinib followed by Cemiplimab And Fianlimab in patients with BRAF mutated melanoma and symptomatic brain metastases.. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513375-40-00	A1 andere Population
115.	2024-516073-74-00	Surgical or radiotherapeutic intervention concerning large singular stable to progressive metastases in patients with BRAFV600-mutated melanoma receiving treatment with Encorafenib + Binimetinib. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516073-74-00	A1 andere Population
116.	2023-509564-22-00	A Phase 2, Single-Arm study of encorafenib plus cetuximab as rechallenge treatment of BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer patients after previous therapy with BRAF inhibitors-based combinations: the RefIsh trial. CTIS. 2025. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509564-22-00	A1 andere Population
117.	2022-502267-37-00	Z0011001-A PHASE 1/2, OPEN-LABEL, MULTI-CENTER STUDY OF ZN-c3 ADMINISTERED IN	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		COMBINATION WITH ENCORAFENIB AND CETUXIMAB IN ADULTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502267-37-00	
118.	2022-502413-29-00	Multicenter Phase 2 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.. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502413-29-00	A1 andere Population
119.	2023-509088-26-00	Single arm phase II study of ctDNA-guided encorafenib plus cetuximab retreatment in patients with BRAF V600E mutated mCRC. BRICKET study. CTIS. 2024. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509088-26-00	A1 andere Population
120.	2023-509204-15-00	Bevacizumab plus encorafenib-cetuximab in BRAF-V600E mutated metastatic colorectal cancer, a phase II study with a safety lead-in cohort, the BRAVE trial. CTIS. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-509204-15-00	A2 andere Intervention
EU-Clinical Trials Register (EU-CTR)			
121.	2018-003954-26	CYP3A4*22 genotype-guided dosing of TKIs in cancer patients: a new way of personalized therapy. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003954-26	A5 anderer Studientyp
122.	2011-005875-17	A Phase Ib/II, multicenter, open-label, dose escalation study of LGX818 in combination with MEK162 in adult patients with BRAF V600 - dependent advanced solid tumors. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-005875-17	A2 andere Intervention
123.	2012-002138-35	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. EU-CTR. 2012. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002138-35	A2 andere Intervention

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
124.	2012-004798-17	Phase II, Multi-center, Open-label Study of Single-agent LGX818 Followed by a Rational Combination With Agents After Progression on LGX818, in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004798-17	A1 andere Population
125.	2013-001176-38	A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-001176-38	A1 andere Population
126.	2013-005014-34	A phase II, single arm, open-label, multicenter, study of oral LGX818 in patients with BRAF V600 mutant advanced non-small cell lung cancer that have progressed during or after at least one prior chemotherapy. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-005014-34	A5 anderer Studientyp
127.	2013-004552-38	A Phase II, Multi-center, Open-label Study of sequential LGX818/MEK162 combination followed by a Rational Combination With targeted agents After Progression, to overcome resistance in Adult Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600 Melanoma. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004552-38	A1 andere Population
128.	2014-004842-92	A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004842-92	A1 andere Population
129.	2014-004597-42	LGX818 in combination with MEK162 in refractory or relapsed multiple myeloma patients with BRAFV600E or BRAFV600K mutation. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004597-42	A1 andere Population
130.	2015-005805-35	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	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		(FOLFIRI)/Cetuximab with a Safety Lead-in of Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab in Patients with BRAF V600E mutant Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005805-35	
131.	2017-002887-42	Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation : an EORTC randomized phase II study (EBIN). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002887-42	A1 andere Population
132.	2018-001946-32	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. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001946-32	A1 andere Population
133.	2018-002530-20	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.. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002530-20	A1 andere Population
134.	2018-004555-21	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. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-004555-21	A1 andere Population
135.	2021-006331-26	Phase 2, randomised trial testing the addition of upfront stereotactic radiosurgery to binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab in comparison with binimetinib, encorafenib plus pembrolizumab alone in patients with BRAFV600 mutation-positive melanoma with brain metastasis.. EU-CTR. 2023. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-006331-26	A1 andere Population
136.	2020-002829-28	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). EU-CTR. 2021.	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		[Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-002829-28	
137.	2020-004850-31	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 UNRESECTABLE LOCALLY ADVANCED MELANOMA. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004850-31	A1 andere Population
138.	2021-003715-26	A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND CETUXIMAB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB ALONE IN PARTICIPANTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED BRAF V600E-MUTANT, MSI-H/DMMR METASTATIC COLORECTAL CANCER. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003715-26	A2 andere Intervention
139.	2012-004551-36	A phase Ib/II, multicenter, study of LEE011 in combination with LGX818 in adult patients with BRAF mutant melanoma. EU-CTR. 2013. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-004551-36	A1 andere Population
140.	2013-004966-33	A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-004966-33	A1 andere Population
141.	2014-002826-11	A phase Ib/II multi-center, open label, dose escalation study of WNT974, LGX818 and cetuximab in patients with BRAFV600-mutant metastatic colorectal cancer harboring Wnt pathway mutations. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-002826-11	A1 andere Population
142.	2017-000456-26	Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000456-26	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
143.	2018-000271-32	Phase II, open-label, single arm, multicenter study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in subjects with previously untreated BRAF V600E -mutant Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000271-32	A2 andere Intervention
144.	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000875-34	A1 andere Population
145.	2019-000417-37	A Phase 2, Open-label Study of Encorafenib + Binimetinib in Patients with BRAF V600E-mutant Non-small Cell Lung Cancer. EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000417-37	A1 andere Population
146.	2019-004621-24	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. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004621-24	A1 andere Population
147.	2019-004819-31	A Phase I/II, multi-centre, open-label, adaptive design, umbrella study assessing the safety, tolerability, immunogenicity and efficacy of IN01 in combination with small-molecule inhibitors in two cohort of patients with either constitutively RAS or BRAF mutated unresectable metastatic colorectal cancer eligible for second line treatment.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004819-31	A1 andere Population
148.	2020-003283-10	BEACON regimen with cetuximab every second week - Cetuximab given every second week with encorafenib in pre-treated patients with BRAFV600E mutated metastatic colorectal cancer. A phase II study.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003283-10	A1 andere Population
149.	2020-003395-41	An open-label single arm interventional phase 2 study to investigate outcome of individualized treatment based on pharmacogenomic profiling and ex vivo drug sensitivity testing of patient-derived organoids in patients with metastatic colorectal cancer.. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 04.05.2026].	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003395-41	
150.	2020-005771-12	Neoadjuvant encorafenib, binimetinib and cetuximab for patients with BRAF V600E mutated/pMMR localized colorectal cancer. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005771-12	A2 andere Intervention
151.	2021-000743-41	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.. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000743-41	A1 andere Population
152.	2021-000828-35	FFCD 2006 – NEORAF STUDY A MULTI-CENTRE, OPEN-LABEL, PILOT TRIAL EVALUATING THE COMBINATION ENCORAFENIB AND CETUXIMAB IN A NEOADJUVANT SETTING IN PATIENTS WITH LOCALISED COLON CANCER AND THE BRAF V600E MUTATION. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000828-35	A1 andere Population
153.	2021-003640-24	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 DURING OR AFTER PRIOR TREATMENT WITH ANTI−PD-1 THERAPY. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003640-24	A1 andere Population
154.	2021-004008-16	A Phase 3 Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Sotorasib and Panitumumab Versus Investigator's Choice (Trifluridine and Tipiracil, or Regorafenib) for the Treatment of Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Subjects with KRAS p.G12C Mutation. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004008-16	A1 andere Population
155.	2021-004310-19	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. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 04.05.2026].	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004310-19	
156.	2021-004395-34	ENCORAFENIB/BINIMETINIB MASTER PROTOCOL: AN OPEN-LABEL CONTINUATION STUDY FOR PARTICIPANTS CONTINUING FROM ENCORAFENIB/BINIMETINIB CLINICAL STUDIES. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-004395-34	A2 andere Intervention
157.	2022-001291-34	A phase-2 clinical trial of regorafenib in patients with pretreated advanced melanoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001291-34	A1 andere Population
158.	2022-001534-11	Prophylaxis of venous thromboembolic disease with LMWH (TINzaparin) in patients with metastatic colorectal cancer who start the first line of treatment.. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 04.05.2026]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001534-11	A2 andere Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-84 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 4-84 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BREAKWATER

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Ziel der Studie** war die Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit und HRQoL einer Therapie mit EC±FOLFOX im Vergleich zu einer Kontrolltherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK, die noch keine systemische Therapie im metastasierten Stadium erhalten hatten. Die Studie umfasste eine dreistufige Struktur: (1) *SLI*: Eine nicht-randomisierte, offene Phase, in der die beiden Chemotherapie-Backbones Oxaliplatin – als Teil der Kombinationstherapie FOLFOX – und Irinotecan – als Teil der Kombinationstherapie FOLFIRI – jeweils in Kombination mit EC untersucht wurden. Ziel war es, anhand von Sicherheits- und ersten Wirksamkeitssignalen den geeigneten Partner für den randomisierten Phase 3-Teil festzulegen. Kriterien hierfür waren u. a. die Häufigkeit DLT, das Nebenwirkungsprofil, Dosismodifikationen und erste objektive Ansprechraten. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde (EC+FOLFOX) als experimenteller Arm für die Randomisierung des darauffolgenden Phase 3-Studienteils ausgewählt. (2) Randomisierter *Phase 3*-Teil: Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf drei Arme randomisiert: • Arm A: EC • Arm B: EC+FOLFOX • Arm C Therapie nach Wahl des Prüfarztes: (mFOLFOX6±Bevacizumab, FOLFOXIRI±Bevacizumab, oder CAPOX ± Bevacizumab). Primäre Fragestellung war also der Vergleich der Wirksamkeit der Kombination EC+FOLFOX (Arm B) gegenüber einer Kontrolltherapie (Arm C) bei zuvor unbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRK. Primäre Endpunkte waren das PFS gemäß BICR nach RECIST v1.1 und die ORR gemäß BICR; sekundärer Schlüssel-Endpunkt war das OS. (3) *Kohorte 3* wurde nachträglich in das Studienprotokoll aufgenommen, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination EC+FOLFIRI im Vergleich zur Standardbehandlung FOLFIRI+Cetuximab bei zuvor unbehandelten Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom zu untersuchen. Diese Kohorte ist methodisch eigenständig, aber Teil des Gesamtprotokolls BREAKWATER. Sie soll prüfen, ob sich die Ergebnisse aus der Hauptkohorte (mit Oxaliplatin-basiertem Backbone [mFOLFOX6]) auf einen Irinotecan-basierten Backbone (FOLFIRI) übertragen lassen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(Arbeits-) Hypothesen: • Die Kombination EC+FOLFOX (Arm B) verbessert PFS und ORR im Vergleich zur Kontrolltherapie (Arm C). • Falls PFS und/oder ORR signifikant sind, wird überprüft, ob EC+FOLFOX (Arm B) das OS im Vergleich zur Kontrolltherapie (Arm C) verlängert. Die Hypothesenprüfung erfolgt hierarchisch (ORR → PFS → OS) unter Verwendung eines gruppensequentiellen Alpha-Spending-Designs (Lan-DeMets O'Brien-Fleming): • Interim-Analysen: nach ca. 40% (Interim 1, ORR) und 80% (Interim 2, PFS) der Ereignisse. • Finale Analyse nach ~297 OS-Ereignissen (100%).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Internationale, multizentrische, offene, dreistufige klinische Studie bestehend aus einer nicht-randomisierten *SLI*-Phase, einem randomisierten *Phase 3*-Teil und einer nachträglich ergänzten randomisierten *Kohorte 3*. (1) *SLI*: Nicht-randomisierte, offene zur Beurteilung von Sicherheit, Verträglichkeit und ersten Wirksamkeitssignalen, um das optimale Regime für den Phase 3-Teil zu bestimmen. (2) Randomisierter *Phase 3*-Teil: Internationale, offene, dreiarmige Parallelgruppenstudie mit Zuteilungsverhältnis 1:1:1: • Arm A: EC • Arm B: EC+FOLFOX • Arm C: Therapie nach Wahl des Prüfarztes (mFOLFOX6±Bevacizumab, FOLFOXIRI±Bevacizumab, oder CAPOX±Bevacizumab). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt). (3) *Kohorte 3*: Zusätzliche, eigenständige, randomisierte Parallelgruppen-Kohorte mit 1:1-Randomisierung zur Untersuchung von EC+FOLFIRI vs. FOLFIRI±Bevacizumab, um alternative Chemotherapie-Partner zu evaluieren.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschluss-kriterien), mit Begründung	**Protokoll Amendment 1 (07.08.2020)** Der Hauptzweck dieser Änderung besteht darin, die Empfehlungen der wissenschaftlichen Beratung des CHMP zu berücksichtigen. Darüber hinaus wurden auch Klarstellungen sowie administrative Änderungen aufgenommen.

		Protokoll Amendment 2 (12.11.2020) Der Hauptzweck dieser Änderung besteht darin, die Empfehlungen der MHRA zu berücksichtigen. **Protokoll Amendment 3 (24.02.2021)** Der Hauptzweck dieser Änderung besteht darin, die Empfehlungen der HA aufzunehmen. Der Großteil der Kommentare der HA bezog sich auf die Angleichung der Empfehlungen (Dosierung, Patientenmanagement) an die lokal zugelassenen Fachinformationen. Darüber hinaus wurden auch Klarstellungen sowie administrative Änderungen aufgenommen. *Einschlusskriterien* Kriterium 11 wurde geupdated, um die Definition von vorheriger Therapie zu vereinfachen. Kriterium 1 wurde geupdated, so dass nur Patienten ≥16 Jahre, in Ländern in denen das erlaubt war, zugelassen waren. Kriterium 4 wurde geupdated, um klarzustellen, dass sich alle Patienten im Erkrankungsstadium IV befinden mussten. Außerdem wurde ein Hinweis für Patienten mit oligometastatischer Erkrankung hinzugefügt. *Ausschlusskriterien* Kriterium 9 wurde klargestellt, so dass Patienten mit einem unbekannten dMMR oder einem MSI-H Status ausgeschlossen wurden. Kriterium 11 wurde geupdated um die Eignung von Patienten mit Schenkelblock oder mit einem implantierten Herzschrittmacher klarzustellen Kriterium 18 wurde angepasst, um weitere vorherige Behandlungen zu beschreiben, die in der SLI ausgeschlossen waren Kriterium 21 wurde angepasst, um Radiotherapie auszuschließen die > 30% des Rückenmarks betraf Kriterium 8 wurde geupdated, um einen unbekannten RAS-Mutationsstatus hinzuzufügen Kriterium 17 wurde geupdated, um klarzustellen, dass Patienten mit einer fortbestehenden peripheren Neuropathie von Grad 2 nur in der FOLFIRI-Kohorte in der SLI behandelt werden durften Kriterium 22 wurde angepasst, um die Definition der Studienmedikation klarzustellen **Amendment 4 (28.02.2022)** Basierend auf den SLI-Daten zur Verträglichkeit der Behandlung mit EC und EC+Chemotherapie Behandlung besteht der Hauptzweck dieser Änderung darin, die primären und sekundäre Hauptendpunkte, das statistische Verfahren zur Aufrechterhaltung des Gesamt-Alpha-Niveaus der Studie sowie die Stichprobengröße an den neuen statistischen Plan anzupassen. Darüber hinaus wird Arm B auf Grundlage der Auswertung der Gesamtheit der SLI-Daten aus EC+mFOLFOX6 bestehen; daher wurden Verweise auf die Verwendung von FOLFIRI in Arm B und Arm C im gesamten Dokument entfernt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich wurden im gesamten Protokoll Klarstellungen sowie weitere administrative Änderungen aufgenommen. **<u>Amendment 5 (20.12.2022)</u>** *Studiendesign* Der Einschluss in Arm A wird gestoppt aus den folgenden Gründen: • Die im SLI-Teil beobachtete Antitumoraktivität sowie Sicherheit und Verträglichkeit von EC+mFOLFOX6 und EC+FOLFIRI waren vielversprechend. • Die Wahrscheinlichkeit, eine Überlegenheit von EC gegenüber der SOC-Chemotherapie nachzuweisen, ist relativ gering. • Die Mehrheit der BRAF-V600E-mutierten mKRK-Patienten benötigt eine intensive Erstlinienbehandlung, um das aggressive Tumorwachstum zu kontrollieren, was die Untersuchung von EC+mFOLFOX6 oder EC+FOLFIRI als potenziell bessere Behandlungsoptionen in dieser Patientengruppe unterstützt. Mit längerer Nachbeobachtungsdauer zeigen die SLI-Daten weiterhin ein verträgliches Sicherheitsprofil sowie eine vielversprechende Antitumoraktivität von EC+mFOLFX6 und EC+FOLFIRI sowohl bei Erstlinien- als auch bei Zweitlinien-Teilnehmenden. Auf dieser Grundlage wurde ein zusätzlicher primärer Endpunkt, das ORR (Arm B vs. Kontrollarm), aufgenommen. Außerdem werden zwei randomisierte Arme (Arm D und Arm E) in Kohorte 3 hinzugefügt, d. h. EC in Kombination mit FOLFIRI mit/ohne Bevacizumab bei Erstlinien-Teilnehmenden. **<u>Protokoll Amendment 6 (13.03.2024)</u>** *Fallzahl* Um angesichts einer langsamer als erwarteten Akkumulation von Ereignissen eine zeitnahe Auswertung des PFS zu ermöglichen wurde die Anzahl an PFS-Ereignissen gemäß BICR herabgesetzt und der Satz über die Dauer des Follow-UP entfernt. Rationale: Aufgrund der geringeren Anzahl an PFS-Ereignissen als erwartet, kann die gemäß dem ursprünglichen Studiendesign erforderliche Anzahl nicht erreicht werden. Daher wurde die für die finale Analyse erforderliche Anzahl an PFS-Ereignissen auf das reduziert, was innerhalb eines angemessenen Zeitraums beobachtet werden konnte. Infolgedessen wurde die statistische Power der Studie von 95 % auf 85 % reduziert, was für eine Phase-3-Studie weiterhin akzeptabel ist. Das Amendment 6 (13.03.2024) ist vor dem Database Snapshot der Analyse der Phase 3 (19.03.2024) erfolgt. Die Änderungen erfolgten demnach ohne Kenntnis der Daten. *Statistische Teststrategie* Zur Anpassung an die revidierte Stichprobengröße und zur Festlegung, dass das PFS für die Kohorte 3 deskriptiv analysiert wird, falls die ORR-Analyse nicht signifikant ist.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Protokoll Amendment 7 (31.05 2024):</u> Das Randomisierungsverhältnis für Kohorte 3 (Arm D: Arm E) wurde vom ursprünglichen Verhältnis 2:1 auf 1:1 geändert. Infolge dieser Änderung des Randomisierungsverhältnisses wurde die Anzahl der Teilnehmenden in Kohorte 3 von 135 auf 136 angepasst und die geplante Stichprobengröße der Studie von etwa 815 auf 816 erhöht. Darüber hinaus stieg die Teststärke der ORR-Analyse von 90% auf 93,1%, die für die PFS-Analyse erforderliche Anzahl an PFS-Ereignissen verringerte sich von 82 auf 73, und der Verweis auf eine Nachbeobachtungszeit von 14 Monaten nach der Randomisierung des letzten Teilnehmenden wurde entfernt. Begründung: Ein Fehler im Randomisierungsverhältnis (1:1 anstelle des geplanten 2:1) für Kohorte 3 wurde entdeckt, nachdem sich bereits etwa 64% der Teilnehmenden eingeschrieben hatten. Zu diesem Zeitpunkt der Rekrutierung wird die Randomisierung mit einem Verhältnis von 1:1 fortgeführt. Diese Änderung hat keinen Einfluss auf das primäre Studienziel, da die Teststärke der ORR-Analyse von 90% auf 93% erhöht wurde und sich die für die PFS-Analyse erforderliche Anzahl an Ereignissen von 82 auf 73 verringerte.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien</u>** Patienten können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle folgenden Kriterien zutreffen: *Molekulare Vorauswahl-Einschlusskriterien Alter und Geschlecht:* 1. SLI: Männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung mindestens 18 Jahre alt sind. Phase 3-Teil und Kohorte 3: Männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung / Zustimmung mindestens 16 Jahre alt sind, in allen Ländern, in denen dies zulässig ist. In Ländern oder Standorten, in denen die Teilnahme von Jugendlichen nicht zulässig ist (z. B. Deutschland), männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung mindestens 18 Jahre alt sind. *Gewicht:* 2. Körpergewicht ≥40 kg. *Patientencharakteristika und Krankheitsmerkmale:* 3. Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem kolorektalem Adenokarzinom. 4. Patienten mit Nachweis einer metastasierten Erkrankung im Stadium IV. **Hinweis:** Patienten mit oligometastatischer Erkrankung, die zuvor mit kurativer Absicht behandelt wurden, sind zur Teilnahme an der Studie berechtigt, sofern sie gemäß RECIST 1.1 eine messbare Grunderkrankung aufweisen. Oligometastatischer kolorektaler Krebs ist durch eine begrenzte metastatische Ausbreitung der Erkrankung gekennzeichnet. Eine oligometastatische Erkrankung ist

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		definiert als die Beteiligung von bis zu 3 Stellen mit 5 oder manchmal mehr Metastasen, die aufgrund ihrer anatomischen Lage für lokale Therapien geeignet sind, wodurch der Patient von der Erkrankung befreit werden kann. 5. Es muss eine ausreichende Menge repräsentativer Tumorgewebeproben für die zentrale Untersuchung des BRAF-V600E-Mutationsstatus und die Beurteilung des Tumorgewebes zur Verfügung stehen. **Hinweis:** Die Tumorprobe kann archiviert oder de novo (neu entnommene fixierte Biopsieprobe) sein und muss sich in einem FFPE-Block befinden oder mindestens 15 (mindestens 10 für Festlandchina) ungefärbte Objektträger mit analysierbarem Gewebe umfassen. Diese Gewebeprobe sollte aus einer Biopsie oder Operation stammen, die innerhalb von zwei Jahren vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde. Patienten mit weniger als der erforderlichen Anzahl von Objektträgern mit analysierbarem Gewebe können als teilnahmeberechtigt angesehen werden, wenn der Sponsor feststellt, dass die Objektträger für die zentrale Untersuchung ausreichend sind. *Einverständniserklärung/Zustimmung*: 6. Ein Patient muss in der Lage sein, eine unterschriebene Einverständniserklärung/Zustimmung gemäß Anhang 1 abzugeben, die die Einhaltung der in der ICD und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet. Hinweis: Patienten ≥16 Jahre, die unter Vormundschaft stehen, können mit Zustimmung ihres gesetzlich bevollmächtigten Vormunds teilnehmen, sofern dies nach den örtlichen Vorschriften zulässig ist. Gegebenenfalls werden jugendliche Patienten in alle Gespräche einbezogen. *Einschlusskriterien für das Screening* *Patientencharakteristika und Krankheitsmerkmale:* 7. Patienten, die alle Einschlusskriterien für das molekulare Vorscreening erfüllt haben. 8. Patienten, die bereit und in der Lage sind, alle geplanten Besuche, den Behandlungsplan, Labortests, Lebensstiländerungen und andere Studienverfahren einzuhalten. 9. Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation im Tumorgewebe oder Blut (z. B. ctDNA-Gentest). Folgendes ist zulässig: a. Lokale Laboruntersuchung (nur PCR- oder NGS-basiert), die zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Screening unter Verwendung von Tumorgewebe oder Blut durchgeführt wurde. b. Zentrale Laboruntersuchung, die während des Screening-Zeitraums unter Verwendung von Tumorgewebe allein (kein Blut) durchgeführt wurde. **Hinweis:** Bei Patienten, die auf der Grundlage eines lokalen BRAF-Mutations-Assays aufgenommen wurden, müssen die Tumorproben so bald wie möglich nach Unterzeichnung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Einverständniserklärung an das Zentrallabor zur BRAF-Untersuchung geschickt werden. Der BRAF-Status muss spätestens 30 Tage nach der ersten Dosis der Studienintervention bestätigt werden. 10. Der Prüfarzt muss vor dem Tag 1 des Zyklus 1 (*SLI*) oder dem Datum der Randomisierung (*Phase 3-Teil* und *Kohorte 3*) ausreichend Tumorgewebe (primär oder metastasiert, archiviert oder neu gewonnen) zur Einreichung bei einem Zentrallabor zur Bestätigung von BRAF V600E und zur Beurteilung des Tumorgewebes beschaffen. Die Probe muss ein FFPE-Block oder mindestens 15 (mindestens 10 für Festlandchina) ungefärbte Objektträger mit kürzlich geschnittenen 4–5 µm-Schnitten auf positiv geladenen Objektträgern sein. Diese Gewebeprobe sollte aus einer Biopsie oder Operation stammen, die innerhalb von zwei Jahren vor der Aufnahme in die Studie durchgeführt wurde. Patienten mit weniger als der erforderlichen Anzahl an Objektträgern mit analysierbarem Gewebe können als teilnahmeberechtigt angesehen werden, wenn der Sponsor feststellt, dass die Objektträger für die zentrale Untersuchung ausreichend sind. **Hinweis:** Sobald der BRAF-V600E-Mutationsstatus vom Zentrallabor (Tumorgewebe) bestimmt wurde, gelten die Ergebnisse als endgültig für die Teilnahmeberechtigung. Es werden keine Wiederholungsuntersuchungen durchgeführt. **Hinweis:** Das Fehlen einer Bestätigung der BRAF-V600E-Mutation durch das Zentrallabor kann auf eine Diskrepanz zwischen den lokalen Testergebnissen und den Ergebnissen des Zentrallabors (mögliche falsch-positive lokale Testergebnisse) oder auf einen unzureichenden oder schlechten Zustand der Probe für die zentrale Untersuchung (unbestimmte Ergebnisse) zurückzuführen sein. Bei Patienten, deren Probe als unzureichend eingestuft wurde oder deren zentrales Testergebnis unbestimmt ist, können zusätzliche Tumorproben zur Untersuchung eingereicht werden. 11. Patienten, die zuvor ≤1 (*SLI*) oder keine (*Phase 3-Teil* und *Kohorte 3*) systemische(n) Therapie(n) für metastasierte Erkrankungen erhalten haben. **Hinweis:** SLI- Patienten, die zuvor eine Oxaliplatin-basierte Therapie in der Erstlinienbehandlung erhalten haben, werden in die FOLFIRI-Kombinationskohorte (Kohorte 1 der SLI) aufgenommen, und Patienten, die zuvor Irinotecan in der Erstlinienbehandlung erhalten haben, werden in die mFOLFOX6-Kombinationskohorte (Kohorte 2 der SLI) aufgenommen. Hinweis: Patienten mit einer Erkrankung im Frühstadium (z. B. Stadien I–III), die mit einer Operation gefolgt von einer Chemotherapie (z. B. adjuvante Behandlung) behandelt wurden oder zuvor eine systemische neoadjuvante Therapie mit oder ohne Bestrahlung erhalten haben und bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Chemotherapie-Dosis neue Läsionen oder Anzeichen eines Rezidivs auftreten, gelten als Patienten, die zuvor eine systemische Therapie im metastasierten Stadium erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		12. ECOG-PS von 0 oder 1. 13. Messbare Erkrankung in den Teilen der Studie der *Phase 3-Teil* und *Kohorte 3* und messbare oder nicht messbare, aber gemäß RECIST, v1.1 im SLI bewertbare Erkrankung, wie vom Prüfarzt beurteilt und durch verfügbare Baseline-Scans belegt. **Hinweis**: Der Baseline-Scan ist definiert als der letzte Scan vor dem Datum der ersten Dosis (*SLI*) oder dem Datum der Randomisierung (*Phase 3-Teil* und *Kohorte 3*). Hinweis: Die Baseline-Scans müssen einem zentralen Radiologieanbieter zur Bewertung durch das BICR vorgelegt werden. 14. Ausreichende Knochenmarkfunktion, gekennzeichnet durch folgende Werte beim Screening: a. ANC ≥1,5 × 109/L; b. Thrombozyten ≥100 × 109/L; c. Hämoglobin ≥9,0 g/dl (mit oder ohne Bluttransfusionen). 15. Ausreichende Leber- und Nierenfunktion, gekennzeichnet durch folgende Werte beim Screening: a. Serum-Gesamtbilirubin ≤1,5 x ULN und <2 mg/dl. **Hinweis:** Ein Gesamtbilirubin >1,5 x ULN ist zulässig, wenn das direkte (konjugierte) Bilirubin ≤1,5 x ULN und das indirekte (unkonjugierte) Bilirubin ≤4,25 x ULN beträgt. **Hinweis:** Patienten mit Hyperbilirubinämie aufgrund einer nicht-hepatischen Ursache (z. B. Hämolyse, Hämatom) können nach Rücksprache und Zustimmung des medizinischen Monitors in die Studie aufgenommen werden. b. ALT und AST ≤2,5 × ULN oder ≤5 × ULN bei Vorliegen von Lebermetastasen. c. Ausreichende Nierenfunktion, definiert durch eine geschätzte CrCl ≥50 ml/min gemäß der Cockcroft-Gault-Formel oder durch 24-Stunden-Urinsammlung zur Bestimmung der CrCl oder gemäß der lokalen Standardmethode der Einrichtung. d. normgerechte Elektrolyte, definiert als Serumkalium- und Magnesiumspiegel innerhalb der institutionellen Normgrenzen. **Hinweis:** Eine Ersatztherapie zur Erreichung ausreichender Elektrolyte ist zulässig. 16. Fähigkeit, orale Medikamente zu schlucken, zu behalten und zu resorbieren. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** Patienten werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: *Ausschlusskriterien für die molekulare Voruntersuchung Medizinische Erkrankungen:* 1. Andere medizinische oder psychiatrische Erkrankungen, einschließlich kürzlich (innerhalb des letzten Jahres) aufgetretener oder aktiver

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Suizidgedanken/-verhalten oder Laboranomalien, die das Risiko einer Studienteilnahme erhöhen oder nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten für die Studie ungeeignet machen könnten. 2. Vorliegen einer akuten oder chronischen Pankreatitis. 3. Leptomeningeale Erkrankung. 4. Chronische entzündliche Darmerkrankung in der Anamnese, die ≤12 Monate vor der Randomisierung eine medizinische Intervention (immunmodulatorische oder immunsuppressive Medikamente oder Operation) erforderlich machte. 5. Bekannter DPD-Mangel; siehe lokale Fluorouracil- oder Capecitabin-Gebrauchsinformation oder lokale klinische Leitlinien für Empfehlungen zum DPD-Status vor Beginn der Behandlung. 6. Gilbert-Syndrom oder bekannte homozygote UGT1A1*28/*28- oder UGT1A1*6/*6-Genotypen oder doppelheterozygote UGT1A1*6/*28-Genotypen: a. **SLI:** Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder bekannten homozygoten UGT1A1*28/*28- oder UGT1A1*6/*6-Genotypen oder doppelt heterozygoten UGT1A1*6/*28-Genotypen werden aus Kohorte 1 der SLI (EC+FOLFIRI) der SLI ausgeschlossen. b. **Phase 3:** Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder bekannten homozygoten UGT1A1*28/*28- oder UGT1A1*6/*6-Genotypen oder doppelt heterozygoten UGT1A1*6/*28-Genotypen können aufgenommen werden, dürfen jedoch kein FOLFOXIRI erhalten, wenn sie in den Kontroll-Arm randomisiert werden. c. **Kohorte 3:** Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom oder bekannten homozygoten UGT1A1*28/*28- oder UGT1A1*6/*6-Genotypen oder doppelt heterozygoten UGT1A1*6/*28-Genotypen werden aus Kohorte 3, Arm D und Arm E ausgeschlossen (EC+FOLFIRI und FOLFIRI ± Bevacizumab) ausgeschlossen. *Weitere Ausschlusskriterien:* 7. Mitarbeiter der Prüfstelle/Prüfzentrums oder Mitarbeiter des Sponsors (Pfizer), die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind, Mitarbeiter der Prüfstelle, die anderweitig vom Prüfarzt beaufsichtigt werden, sowie deren jeweilige Familienangehörige. 8. Kolorektales Adenokarzinom mit RAS-Mutante oder unbekanntem RAS-Mutationsstatus. 9. Lokal bestätigtes dMMR- oder MSI-H-Kolorektalkarzinom oder unbekannter MSI/MMR-Status. Wenn bei einem Patienten lokal dMMR oder MSI-H bestätigt wurde und er aufgrund einer vorbestehenden Erkrankung keine Immun-Checkpoint-Inhibitoren erhalten kann, kann er in die Studie aufgenommen werden.

		Ausschlusskriterien für das Screening: *Erkrankungen* 10. Beeinträchtigte Magen-Darm-Funktion (z. B. unkontrollierte Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall, Malabsorptionssyndrom, Dünndarmresektion) oder Erkrankungen, die die Resorption der oralen Studienintervention erheblich beeinträchtigen können, oder kürzlich aufgetretene Veränderungen der Darmfunktion, die auf eine aktuelle oder drohende Darmobstruktion hindeuten. 11. Klinisch signifikante Herz-Kreislauf-Erkrankungen, einschließlich einer der folgenden: a. Akuter Myokardinfarkt, akute Koronarsyndrome (einschließlich instabiler Angina pectoris, Koronararterien-Bypass-Transplantation, Koronarangioplastie oder Stentimplantation) in den letzten 6 Monaten vor der Randomisierung; b. Behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse II und höher); c. Aktuelle Anamnese (innerhalb eines Jahres vor der Randomisierung) oder Vorliegen klinisch signifikanter Herzrhythmusstörungen (einschließlich unkontrolliertem Vorhofflimmern oder unkontrollierter paroxysmaler supraventrikulärer Tachykardie); d. Anamnese thromboembolischer oder zerebrovaskulärer Ereignisse ≤12 Wochen vor der Randomisierung. Beispiele hierfür sind transitorische ischämische Attacken, zerebrovaskuläre Unfälle, hämodynamisch signifikante (d. h. massive oder submassive) tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. **Hinweis:** Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, die nicht zu einer hämodynamischen Instabilität führen, können teilnehmen, sofern sie seit mindestens 4 Wochen eine stabile Dosis Antikoagulanzien erhalten. **Hinweis:** Patienten mit thromboembolischen Ereignissen im Zusammenhang mit Verweilkathetern (einschließlich PICC-Kathetern) oder anderen Verfahren können teilnehmen. e. Dreifacher durchschnittlicher QTcF-Zeitraum ≥480 ms oder eine Vorgeschichte mit verlängertem QT-Syndrom. **Hinweis:** Patienten mit Schenkelblock oder einem implantierten Herzschrittmacher können nach Rücksprache mit dem Sponsor an der Studie teilnehmen. f. Angeborenes langes QT-Syndrom. 12. Anzeichen einer aktiven nichtinfektiösen Pneumonitis. 13. Anzeichen einer aktiven und unkontrollierten bakteriellen oder viralen Infektion, mit bestimmten Ausnahmen, wie unten angegeben, für chronische Infektionen mit HIV, HBV oder HCV, innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Studienintervention. 14. HIV-positive Patienten sind nicht teilnahmeberechtigt, es sei denn, sie erfüllen alle folgenden Kriterien:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a. Eine stabile hochaktive antiretrovirale Therapie, die nicht kontraindiziert ist; b. Keine Notwendigkeit einer gleichzeitigen Behandlung mit Antibiotika oder Antimykotika zur Vorbeugung opportunistischer Infektionen; c. Eine CD4-Zellzahl >250 Zellen/mcL und eine nicht nachweisbare HIV-Viruslast bei standardmäßigen PCR-basierten Tests. 15. Aktive HBV- oder HCV-Infektion a. Aktives HBV ist definiert als eines der folgenden Kriterien: - HBsAg(+), HBV-DNA >200 IU/ml; - HBsAg(+), HBV-DNA ≤200 IU/ml und anhaltender oder intermittierender Anstieg von ALT/AST (d. h. über dem Normalbereich) und/oder Leberbiopsie, die eine chronische Hepatitis mit mäßiger oder schwerer Nekroinflammation zeigt. **Hinweis:** Patienten, die HBsAg(-), HBcAb(+) sind, sind teilnahmeberechtigt und sollten gemäß den lokalen Behandlungsstandards überwacht/behandelt werden. b. Aktive HCV wird definiert als: - HCV-Antikörper positiv; UND - Vorhandensein von HCV-RNA. 16. Gleichzeitige oder frühere andere Malignität innerhalb von 2 Jahren nach Studieneintritt, mit Ausnahme von kurativ behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, intraepithelialem Neoplasma der Prostata, Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses, Morbus Bowen oder Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score ≤6. Patienten mit anderen kurativ behandelten Malignitäten mit geringem Rezidivrisiko, die nicht aufgeführt sind, können nach Überprüfung und Genehmigung durch den medizinischen Monitor ebenfalls als teilnahmeberechtigt angesehen werden. 17. Rückständige CTCAE-Toxizität ≥Grad 2 aufgrund einer früheren antineoplastischen Therapie, mit Ausnahme von Alopezie Grad 2 oder Neuropathie Grad 2. **Hinweis:** Patienten mit Neurotoxizität ≥Grad 2 sind von der Behandlung mit mFOLFOX6 in der SLI und vollständig von dem Phase 3-Teil ausgeschlossen. *Vorherige/begleitende Therapie:* 18. **SLI:** Behandlung mit einem der folgenden Mittel: - Vorherige systemische Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan (z. B. FOLFOXIRI). - Zyklische Chemotherapie innerhalb eines Zeitraums, der kürzer war als die für diese Behandlung verwendete Zykluslänge (z. B. 6 Wochen für Nitrosoharnstoff, Mitomycin-C) vor Beginn der Studienbehandlung. - Biologische Therapie (z. B. Antikörper) mit Ausnahme von Bevacizumab oder Aflibercept, kontinuierliche oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		intermittierende kleinmolekulare Therapeutika oder andere Prüfpräparate innerhalb eines Zeitraums von ≤5 Halbwertszeiten (t1/2) oder ≤4 Wochen (je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist) vor Beginn der Studienbehandlung. - Bevacizumab- oder Aflibercept-Therapie ≤3 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. 19. Vorherige Behandlung mit einem selektiven BRAF-Inhibitor (z. B. Encorafenib, Dabrafenib, Vemurafenib, XL281/BMS-908662) oder einem EGFR-Inhibitor (z. B. Cetuximab, Panitumumab) vor dem Screening. 20. Einnahme von verbotenen Medikamenten (einschließlich pflanzlicher Arzneimittel), Nahrungsergänzungsmitteln oder Lebensmitteln, die moderate oder starke Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4/5 sind, ≤1 Woche vor Beginn der Studienintervention. 21. Größere Operation oder Abschluss einer Strahlentherapie ≤4 Wochen vor der Aufnahme/Randomisierung oder Strahlentherapie, die >30% des Knochenmarks umfasste. *Vorherige/gleichzeitige klinische Studienteilnahme:* 22. Vorherige Verabreichung eines Prüfpräparats (z. B. Medikament oder Impfstoff) innerhalb von 30 Tagen (oder gemäß den lokalen Anforderungen) oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Dosis der in dieser Studie verwendeten Studienintervention (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist). *Sonstige Ausschlusskriterien:* 23. Erfüllung eines der Ausschlusskriterien der molekularen Vorauswahl. 24. Dokumentierte klinische Krankheitsprogression (z. B. Verschlechterung des Leistungsstatus, klinische Symptome oder klinisch signifikante Laborparameter, die eine Verschlechterung der Erkrankung belegen) oder radiologische Krankheitsprogression während des Screening-Zeitraums. 25. Symptomatische Hirnmetastasen. **Hinweis:** Patienten, die zuvor wegen dieser Erkrankung behandelt wurden oder unbehandelt sind und ohne Kortikosteroid- und Antiepileptika-Therapie asymptomatisch sind, sind zugelassen. Hirnmetastasen müssen vor der Randomisierung ≥4 Wochen lang stabil sein. 26. Bekannte Kontraindikation für die Verabreichung von Cetuximab, einschließlich Überempfindlichkeit oder Toxizität, die darauf hindeuten würde, dass die maximale Cetuximab-Dosis von 500 mg/m² nicht vertragen wird. 27. Bekannte Empfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber einem Bestandteil der Studienintervention oder deren Hilfsstoffen in den geplanten Dosierungen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		28. Bekannte Kontraindikation für die Verabreichung eines beliebigen Bestandteils der Kontrollgruppe in den geplanten Dosierungen; siehe gegebenenfalls die aktuellste lokale Fachinformation. 29. Schwangerschaft, bestätigt durch ein positives β-hCG-Laborergebnis, oder Stillzeit (Laktation).
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Der Phase 3-Studienteil wurde an 258 klinischen Zentren in 29 Ländern durchgeführt. Der Kohorte 3-Studienteil wurde an 187 klinischen Zentren in 27 Ländern durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**SLI (nicht randomisiert) in 28-Tage-Zyklen** • Encorafenib: 300 mg (4 × 75 mg Kapsel) einmal täglich p.o. kontinuierlich. • Cetuximab: 500 mg/m², zweiwöchentlich i.v. • mFOLFOX6 (*oder FOLFIRI, je nach Arm*), zweiwöchentlich: – Oxaliplatin: 85 mg/m² i.v. über 2 Stunden an Tag 1. – Folinsäure (Leucovorin): 400 mg/m² i.v. über 2 Stunden an Tag 1 (gemeinsam mit Oxaliplatin). – 5-Fluorouracil: 400 mg/m² Bolus i.v. an Tag 1, gefolgt von 2.400 mg/m² kontinuierlich über 46-48 Stunden (gesamte Dosis). – (*Für FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m² i.v. an Tag 1 anstatt Oxaliplatin*.) **Phase 3-Teil als dreiarmige, offene Parallelgruppenstudie (Zuteilungsverhältnis 1:1:1):** • Arm A – EC: – Encorafenib 300 mg p.o. einmal täglich. – Cetuximab 500 mg/m², zweiwöchentlich i.v. • Arm B – EC+FOLFOX: – Encorafenib 300 mg p.o. einmal täglich. – Cetuximab 500 mg/m², zweiwöchentlich i.v. – mFOLFOX6 wie oben beschrieben (Tag 1 alle 2 Wochen). • Arm C – Investigator's choice: – mFOLFOX6 ± Bevacizumab: mFOLFOX6 wie oben beschrieben + Bevacizumab (optional) nach lokalem Standard. – FOLFOXIRI ± Bevacizumab: Irinotecan mg/m² (i.v. über 1,5 Stunden) Oxaliplatin 85 mg/m² (i.v. über 2 Stunden) Folinsäure 400mg/m² (i.v. über 2 Stunden), 5-FU 2.400 oder 3.200 (i.v. über 46-48 Stunden) + Bevacizumab (optional) nach lokalem Standard. – CAPOX ± Bevacizumab: Oxaliplatin 130 mg/m² (i.v. über 2 Stunden), Capecitabin 1.000 mg/m² (Tablette peroral) + Bevacizumab (optional) nach lokalem Standard. ***Kohorte 3* als zweiarmige, randomisierte Parallelgruppen-Kohorte (1:1-Zuteilung):** • Arm D – EC+FOLFIRI: – Encorafenib 300 mg p.o. einmal täglich. – Cetuximab 500 mg/m², zweiwöchentlich i.v.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– FOLFIRI wie oben beschrieben • Arm E – FOLFIRI±Bevacizumab. – FOLFIRI: Irinotecan 180 mg/m² + Folinsäure 400 mg/m² + 5-Fluorouracil 400 mg/m² Bolus + 2.400 mg/m² über 46-48 Stunden, alle 2 Wochen + – Bevacizumab (optional) nach lokalem Standard.
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	Zielkriterien des Phase 3-Studienteils lassen sich wie folgt gliedern: **Primäre Zielkriterien** • PFS (BICR) von Arm B vs. Arm C • ORR (BICR) von Arm B vs. Arm C **Sekundäres Schlüsselzielkriterium** • OS von Arm B vs. Arm C Zielkriterien des Kohorte 3-Studienteils lassen sich wie folgt gliedern: **Primäre Zielkriterien** • ORR (BICR) **Sekundäres Schlüsselzielkriterium** • PFS **Andere sekundäre Zielkriterien für sowohl Phase 3-Studienteil als auch Kohorte 3-Studienteil** • OS • BOR (nach Prüfarzt) in allen Paarvergleichen • DOR (nach BICR und Prüfarzt) in allen Paarvergleichen • PFS (nach Prüfarzt) in allen Paarvergleichen • PFS2 (nach BICR und Prüfarzt) in allen Paarvergleichen • TTR in allen Paarvergleichen • Sicherheit und Verträglichkeit in allen Armen • PROs und Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EQ-5D, PGIC,PGIS) in allen Armen • Pharmakokinetik und Biomarkeranalysen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**SAP Version 2.0, 11.05.2021 (Protokoll Amendment 3 (24.02.2021))** Zur Anpassung an die neuste Protokolländerung sowie zur Ergänzung von Analysen für Korea und Japan. **SAP Version 3.0, 26.04.2022 (Protokoll Amendment 4 (28.02.2022))** Zur Anpassung an die neuste Protokolländerung. Basierend auf den Ergebnissen der SLI wurden die primären und sekundären Hauptendpunkte angepasst. Zusätzlich wurden für den Phase 3-Teil der Studie die Wirksamkeitsendpunkte nach Prüfarzt festgelegt, dass die Tumorbeurteilung nach Prüfarzt programmatisch angeleitet wird. Die Kohorte 3 mit den Armen D und E wurden hinzugefügt. Die Interimsanalyse für das PFS (Phase 3-Teil) wurde entfernt und die Anzahl an Events sowie Kriterien für die Interimsanalyse für das OS wurden geupdated.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		SAP Version 4.0, 17.02.2023 (Protokoll Amendment 5 (20.12.2022)) Die primären und sekundären Endpunkte für den Phase 3-Teil wurden geupdated; für den Vergleich des PFS (BICR) zwischen Arm A und dem Kontrollarm vom wichtigen sekundären Endpunkt zu den sekundären Endpunkten und ergänzten die ORR (BICR) für Arm B vs. Kontrollarm als primären Endpunkt. Zusätzlich wurden Endpunkte für Kohorte 3 aufgenommen. **SAP Version 5.0, 15.12.2023 (Protokoll Amendment 5 (20.12.2022))** Nach dem BDR überprüft, um die angeforderten geringfügigen Änderungen umzusetzen und besondere Fälle zu berücksichtigen. **SAP Version 6.0, 08.03.2024 (Protokoll Amendment 5 (20.12.2022))** Die Anzahl an benötigten PFS-Ereignissen für die finale Analyse des Phase 3-Teils der Studie wurde angepasst. Die Power für die Fallzahlberechnung für das PFS wurde verkleinert. Es wurde klargestellt, dass das PFS ausschließlich deskriptiv analysiert wird (Kohorte 3) wenn die ORR-Analyse nicht statistisch signifikant ausfällt. **SAP Version 7.0, 07.03.2024 (Protokoll Amendment 6 (13.03.2024))** Die Fallzahl für Kohorte 3 wurde von 135 auf 136 angepasst, um die tatsächliche Randomisierung von 1:1 zu reflektieren. Die Power für die ORR-Analyse und die Anzahl an benötigten PFS-Ereignissen (BICR) wurden anpasst.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Gesamtumfang**: Über alle Studienteile geplant waren nach letzter Festlegung 816 Patienten, bestehend aus: • *SLI*: 60 Patienten • *Phase 3*-Teil: 470, weil nach Amendment 5 die Rekrutierung von ursprünglich drei Armen (A, B, C) in Arm A gestoppt wurde und nun je 235 Patienten pro Arm (n=470) in Arm B (EC+FOLFOX) und Arm C (Kontrolle) vorgesehen sind. In Arm A war ursprünglich geplant, etwa 150 Patienten zu randomisieren (bis zum Zeitpunkt des Protokoll Amendment 5). • *Kohorte 3*: 136 Patienten (68 pro Arm) **Annahmen für die Berechnung der Fallzahlen (*Phase 3*)** *Primärer Endpunkt: PFS (BICR)* • Test: 1-seitiger, stratifizierter Log-Rank-Test, α=0,023 • Ziel: 85% Power, HR=0,67 • Annahmen: – Medianes PFS (Kontrolle) = 7 Monate

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Medianes PFS (Arm B) = 10,4 Monate – Exponentielles Modell – Dropout-Hazard = 0,07 pro Arm – Nicht-gleichmäßige Rekrutierung über 26 Monate – Erforderlich: ≈ 230 PFS-Ereignisse *Zweiter primärer Endpunkt: ORR (BICR)* • Test: 1-seitiger Chi-Quadrat-Test, α=0,001 • Ziel: 90% Power • Annahmen: ORR=35% (Kontrolle) vs. 65% (Arm B) • Fallzahl: 220 (110 pro Arm) *Key Secondary Endpunkt: OS* • Test: 1-seitiger stratifizierter Log-Rank-Test, α=0,023 • Design: 2-stufiges Gruppen-sequenzielles Design mit Lan-DeMets (O'Brien-Fleming)-Alpha-Spending • Ziel: 85% Power, HR=0,70 • Annahmen: – Medianes OS (Kontrolle) = 15 Monate – Medianes OS (Arm B) = 21,4 Monate – Dropout=0,011 pro Arm – 297 OS-Ereignisse erforderlich, mit Interim-Analyse bei 80% Ereignissen *Sequenzielle / Multiple-Testing-Strategie* Gesamtes 1-seitiges α=0,025, kontrolliert über ein graphisches Gatekeeping-Verfahren: • α=0,001 für ORR (Arm B vs. C) • α=0,023 für PFS (Arm B vs. C) • α für OS abhängig vom Ergebnis von ORR und PFS Integration in die Sequenz: 1. Erste ORR-Analyse nach mind. 8 Monaten bei den ersten 110 Patienten pro Arm. Falls signifikant → Interim-OS-Analyse mit Teil-α (0,001). 2. PFS-Analyse nach 230 Ereignissen. Falls signifikant → OS-Interim-Analyse (Lan-DeMets α-Spending ≈ O'Brien-Fleming). 3. Finale OS-Analyse bei 297 Ereignissen. Die hierarchische Verteilung von α sorgt für Kontrolle des Gesamt-Fehlerniveaus und verknüpft die Analysen in einer festgelegten Entscheidungsabfolge. **<u>Annahmen für die Berechnung der Fallzahlen (*Kohorte 3*)</u>** Für *Kohorte 3* wurde eine Power von jeweils 93% (ORR) und 80% (PFS) bei einem einseitigen α von 0,025 angestrebt, unter der Annahme eine R=0,519 für PFS (7 vs. 13.5 Monate) und 136 Ereignissen (68 pro Arm).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**<u>Hierarchische Reihenfolge und α-Verteilung (*Phase 3*)</u>** • ORR (primär, nach BICR) – Vergleich: Arm B vs. Arm C – 1-seitiger Test mit α=0,001 • PFS (primär, nach BICR) – Vergleich: Arm B vs. Arm C – 1-seitiger Test mit α=0,023 • OS (sekundärer Schlüsselendpunkt) – Vergleich: Arm B vs. Arm C – α aus verbleibendem Anteil von 0,023 (Lan-DeMets-O'Brien-Fleming-Verteilung, s.u.) **<u>Alpha-Weitergabe („Transfer Rules")</u>** • ORR (α=0,001) signifikant: α=0,001 → frühe OS-Analyse erlaubt (mit kleinem Teil-α) • PFS (α=0,023) signifikant: Restliches α → OS-Analyse (Hauptphase) • Beide primären Endpunkte nicht signifikant OS-Testung stoppt automatisch („gate closed") • OS signifikant (interim oder final) Studie gilt als positiv und vollständig erfolgreich Damit wird eine familienweise Fehlerkontrolle gewährleistet. **<u>Zwischenanalysen</u>** Es sind Zwischenanalysen geplant, die Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch beinhalten: 1. Zwischenanalyse für PFS – Futility Check: – Nicht bindende („non-binding") Futility-Grenze nach etwa 50% der erwarteten PFS-Ereignisse auf Basis des beobachteten HR (HR >0,90 deutet auf geringe Wirksamkeit hin). – Entscheidung durch externes, unabhängiges Data Monitoring Committee 2. Zwischenanalyse für OS – Wirksamkeit / Frühzeitiger Stopp möglich: – Wenn OS-p ≤ vordefinierte O'Brien-Fleming-Grenze → Studie kann vorzeitig wegen Überlegenheit beendet werden. – DMC prüft zusätzlich Nutzen-Risiko-Balance und Gesamt-Kohärenz der Daten (PFS, ORR, Sicherheit). – Abbruch wegen Überlegenheit möglich, nicht jedoch wegen Unterlegenheit (OS-Futility nicht vorgesehen). 3. Sicherheits-Monitoring – Fortlaufende DMC-Sitzungen zur Überprüfung von Sicherheitsdaten (AE, SAE, DLT) und Toleranz. – DMC kann bei Sicherheitsbedenken eine Unterbrechung oder Anpassung empfehlen (z. B. Pausierung eines Arms, wie im Protokoll vorgesehen).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral über ein computerbasiertes, blockstratifiziertes Verfahren mittels eines IRT, das die zufällige Zuteilung in vordefinierten Blöcken nach Strata-Faktoren sicherstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	**Details der Randomisierung** • Verhältnis: 1:1:1 (EC, EC+ Chemo, Kontrolle); nach Protokoll-Amendment: 1:1 (Arm B vs. Kontrolle). • Randomisierungseinheit: einzelner Patient nach erfolgreichem Screening. • Zufallssequenz: computer-generiert mit zufälliger Blocklänge (zur Wahrung der Unvorhersehbarkeit). • Stratifizierung: 1. ECOG-PS (0 vs. 1) 2. Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) Diese Faktoren wurden auch in der statistischen Analyse (u.a. als Strata im Log-Rank- und Cox-Modell) berücksichtigt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	**Geheimhaltung der Behandlungsfolge** • Die Randomisierungsliste war streng vertraulich und ausschließlich in der IRT-Datenbank hinterlegt. • Weder Prüfärzte noch Studienpersonal hatten Zugriff auf die Sequenz oder Blockgrößen. • Die Zuteilung erfolgte erst nach Eingabe und Prüfung der vollständigen Einschluss-/Ausschlusskriterien im IRT-System, wodurch eine vollständige Concealment-Sicherung bestand. • Das IRT gab die Zuordnung elektronisch aus, ohne dass vorhersehbar war, welche Behandlung als Nächstes folgt. Die Zuteilung war bis zum Randomisierungszeitpunkt verdeckt, da das IRT-System die Behandlungsnummer erst nach erfolgreicher Registrierung freigab und die Blockstruktur unbekannt 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?	**Verantwortlichkeiten bei der Randomisierung** • Erstellung der Randomisierungsliste: Pfizer (Sponsor) • Implementierung im IRT-System: Externer Anbieter im Auftrag des Sponsors • Zuteilung einzelner Patienten: Automatisiert durch das IRT-System bei Randomisierung durch den Prüfzentrum-Investigator • Überwachung / Audit: Clinical Data Management & Statistical Programming, Pfizer (Sponsor) Somit war die Randomisierung zentralisiert, dokumentiert und unabhängig vom Prüfarzt gesteuert.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	Verblindung in dieser open-label, randomisierten Phase-III-Studie: a. Nein b. Nein c. Nein, jedoch beurteilte ein verblindetes unabhängiges Komitee (BICR) die Endpunkte ORR, DOR und PFS.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Es handelt sich um ein offenes Studiendesign
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**<u>Analysepopulationen</u>** • FAS – Definiert nach dem ITT-Prinzip. – Umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. – Analyse erfolgte nach der zugeteilten Randomisierungsgruppe, unabhängig von tatsächlicher Behandlung oder Protokollabweichungen. – FAS wurde für alle Wirksamkeitsanalysen (PFS, ORR, OS, PROs, etc.) verwendet. • SS – Enthielt alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. – Analyse nach tatsächlicher Behandlung – Diente zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit (AE, SAE, Labor, ECG, etc.). • Weitere Analysesets – DLT-Evaluable Set (SLI): alle Patienten in der Lead-in-Phase, die in den ersten 28 Tagen auswertbare DLT-Daten lieferten. – PK Set: Patienten mit mindestens einer validen PK-Messung von Encorafenib, Cetuximab, Irinotecan oder Oxaliplatin. **<u>Statistische Analyse der Wirksamkeit</u>** *Primäre Endpunkte* 1. ORR (BICR) – Vergleich: Arm B (EC+Chemo) vs. Kontrolle – Test: Einseitiger Chi²-Test ($\alpha = 0.001$)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		– Konfidenzintervall: 95% Clopper–Pearson – Zeitpunkt: nach 8 Monaten bei den ersten 110 Patienten pro Arm 2. PFS (BICR) – Definition: Zeit von Randomisierung bis Progression oder Tod (RECIST v1.1) – Analysepopulation: FAS – Vergleich: Arm B vs. Kontrolle – Test: Einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test, α = 0.023 – Stratifizierung: ECOG (0 vs. 1) und Region (USA/Kanada vs. Europa vs. Rest der Welt) – Effektschätzer: HR + 95%-KI (Cox-Modell, stratifiziert) – Medianen: Kaplan–Meier-Schätzung, 95%-KI nach Brookmeyer–Crowley – Anzahl der Ereignisse: ≥230 Progressionen oder Todesfälle – Alpha-Kontrolle: grafisches Gatekeeping (ORR → PFS → OS) *Sekundärer Schlüsselendpunkt* 3. OS – Definition: Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache – Analyse: Einseitiger, stratifizierter Log-Rank-Test – Signifikanzniveau: Teil-α gemäß Lan-DeMets (O'Brien–Fleming) – Power: 85% für HR=0.70 (297 Ereignisse geplant) – Schätzverfahren: Cox-Modell (stratifiziert), KM-Medianen + 95%-KI – Zwischenanalyse: nach ≈ 80% Ereignissen (Interim Efficacy Review durch E-DMC) *Weitere (sekundäre) Endpunkte* – PFS (Prüfarzt): Log-Rank-Test, Cox-Modell (stratifiziert) – DOR: KM-Schätzung ab erstem CR/PR – TTR: Zeit von Randomisierung bis erstem CR/PR per RECIST – PFS2: Zeit bis zweite Progression nach nächster Therapie oder Tod – ORR (Prüfarzt): analog zu BICR, deskriptiv – PRO: EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L → gemischte Modelle für wiederholte Messungen (MMRM) – PK/PD und Biomarker: Deskriptive Statistik und exposure-response Analysen **<u>Statistische Analyse der Sicherheit</u>** • Analysepopulation: SS • Erhebungszeitraum: von erster Dosis bis 30 Tage nach letzter Dosis (oder bis Beginn neuer Therapie). • Adverse Events (AEs/SAEs) klassifiziert nach – MedDRA-Version 27.1 – CTCAE-Version 4.03 für Schweregrad (Grade 1–5).

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>– Darstellung: Anzahl und Prozentsatz von Patienten mit AE, SAE, treatment-emergent AE, Dosisanpassungen, Therapieabbrüchen; gruppiert nach SOC und PT.
• Vergleiche: deskriptiv, keine formalen Hypothesentests.
• Sonderanalysen: AESI (z. B. QT-Verlängerung, Hautmalignome, Lebertoxizität).</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td><u>Subgruppenanalysen (prä-spezifiziert)</u>
Zielgrößen: PFS, OS, ORR
Analysen erfolgten stratifiziert und explorativ in der FAS mittels Cox-Modellen und KM-Schätzungen (keine α-Anpassung)
Vordefinierte Subgruppen:
• ECOG-PS basierend auf dem IRT-System (0 vs. 1).
• Anzahl der zu Beginn der Studie betroffenen Organe (≤2 vs. ≥3) gemäß BICR.
• Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre).
• Geschlecht (männlich vs. weiblich).
• Primärtumor-Lokalisation (links vs. rechts).
• Vorliegen von Lebermetastasen zu Beginn der Studie, basierend auf der Bewertung der Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen (ja vs. nein), gemäß BICR.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>
<table>
<tr><th>Kategorie</th><th>Arm A</th><th>Arm B</th><th>Arm C:</th><th>B+C</th></tr>
<tr><td>a. Randomisiert</td><td>158</td><td>236</td><td>243</td><td>(479) 637</td></tr>
<tr><td>b. Behandelt (≥1 Dosis)</td><td>153</td><td>232</td><td>229</td><td>(461) 614</td></tr>
<tr><td>c. In PFS-Analyse (BICR, FAS)</td><td>158</td><td>236</td><td>243</td><td>(479) 637</td></tr>
</table>
Für Kohorte 3 waren die Patienten wie folgt verteilt:
<table>
<tr><th>Kategorie</th><th>Arm D</th><th>Arm E</th><th>D+E</th></tr>
<tr><td>a. Randomisiert</td><td>73</td><td>74</td><td>147</td></tr>
<tr><td>b. Behandelt (≥1 Dosis)</td><td>71</td><td>68</td><td>139</td></tr>
<tr><td>c. in PFS-Analyse (BICR, FAS)</td><td>73</td><td>74</td><td>147</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe untenstehendes Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	**Phase 3:** Erster Patient randomisiert (Phase 3): 16. November 2021 Ende der Rekrutierung (Last Patient Randomized Phase 3): 22. Dezember 2023 1. Datenschnitt: 22.12.2023 (ORR-Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 06.01.2025 (PFS-Analyse+OS-Interimsanalyse) **Kohorte 3:** Erster Patient randomisiert (Kohorte 3): 28. Dezember 2023 Ende der Rekrutierung (Last Patient Randomized Kohorte 3): 01. Juli 2024 1. Datenschnitt 01.03.2025 (ORR-Interimsanalyse) 2. Datenschnitt: 06.01.2026 (OS-Interimsanalyse)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend.

a: nach CONSORT 2010.

5-FU: 5-Fluorouracil; AE: Adverse Event; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; ALT: Alanin-Amino-Transferase; AST: Aspartat-Amino-Transferase; BICR: Verblindetes unabhängiges Bewertungskomitee; BOR: Bestes Gesamtansprechen; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CAPOX: Capecitabin/Oxaliplatin; CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; CrCl: Kreatinin-Clearance; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ctDNA: Circulating tumor DNA; CYP3A4: Cytochrom P450, Isoform 3A4; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DMC: Data Monitoring Committee; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; DNA: Desoxyribonukleinsäure; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors; EC: Encorafenib+Cetuximab; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: EuroQol-5 Dimensionen Fragebogen; FAS: Full-Analysis-Set; FOLFIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Irinotecan; FOLFOX: 5-Fluorouracil/ Folinsäure/Oxaliplatin; FOLFOXIRI: 5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Irinotecan; HA: Gesundheitsbehörde; HBcAb: Hepatitis-B-Core-Antibody; HBsAg: Hepatitis-B-Oberflächenantigen; hCG: Humanes Choriongonadotropin; HBV: Hepatitis B Virus; HCV: Hepatitis C Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; HRQoL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; ITT: Intention To Treat; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; i.v.: Intravenös; IRT: Interaktiven Response-System; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mFOLFOX6: Modifiziertes Regime bestehend aus 5-Fluoro¬uracil/Folinsäure/Oxaliplatin; MHRA: Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsproduke; mKRK: Metastasiertes Kolonkarzinom; MMRM: Mixed effect Model Repeat Measurement; MSI: Mikrosatelliteninstabilität; MSI-H: Hohe Mikrosatelliteninstabilität; NGS: Next Generation Sequencing; ORR: Gesamtansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PCR: Polymerasekettenreaktion; PFS: Progressionsfreies Überleben; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PK/PD: Pharmakokinetik/Pharmakodynamik; p.o.: Per os/oral; PRO: Patient-Reported Outcome; PT: Preferred Term; QTcF: Korrigiertes QT-Intervall (nach Fridericia); RAS: Rat Sarcoma Protoonkogen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RNA: Ribonukleinsäure; SAE: Severe Adverse Event; SAP: Statistischer Analyseplan; SLI: Safety Lead-in; SOC: System Organ Class; SAS: Safety-Analysis-Set; TTR: Zeit bis zum Ansprechen; ULN: Obere Grenze des Normbereichs; USA: Vereinigte Staaten von Amerika

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

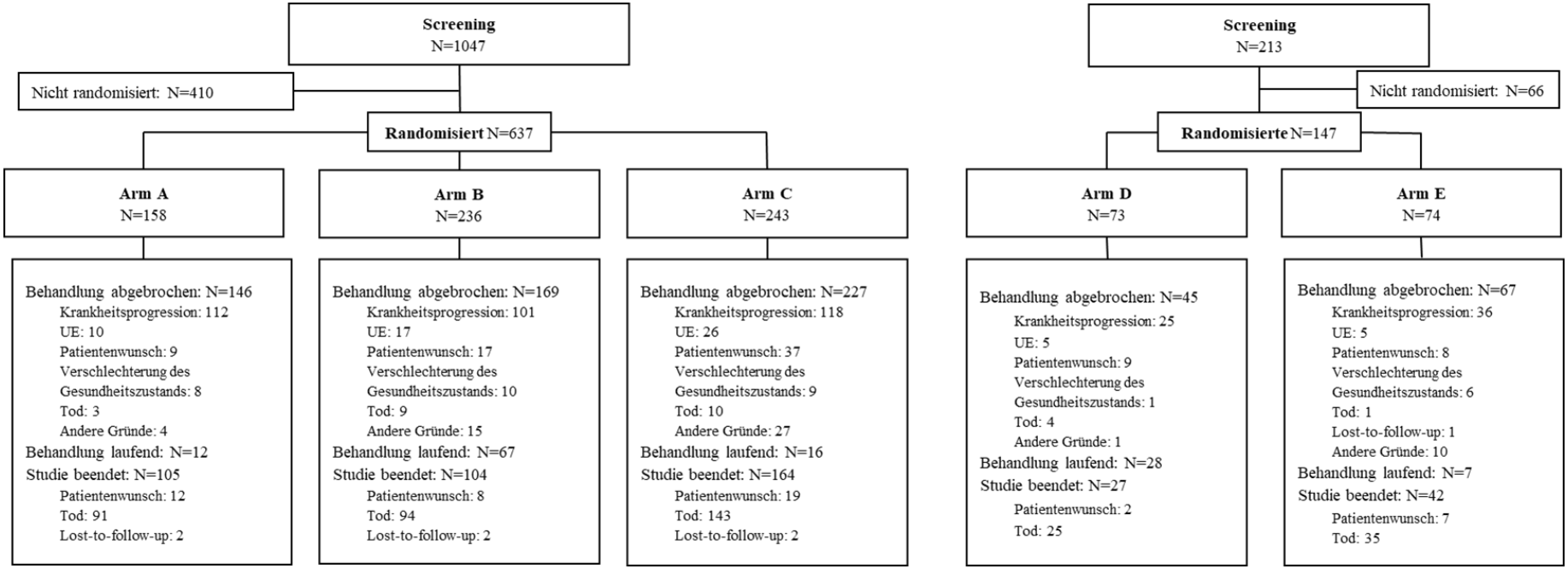


Abbildung 29: Flow-Chart der Studie BREAKWATER
N: Anzahl der Patienten im jeweiligen Behandlungsarm; UE: Unerwünschtes Ereignis

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

Studie: BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) der Studie BREAKWATER	A
Statistischer Analyseplan (SAP) der Studie BREAKWATER	B
Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) zur zweiten Interimsanalyse der Studie BREAKWATER - Phase 3	C

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT.

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:

A, B, C

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und zentralisiert mittels eines IRT, wodurch gewährleistet ist, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sowie sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten nicht identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie BREAKWATER und dem Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 1 als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: OS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren in der Studie BREAKWATER nicht verblindet. Trotz der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial hier als gering einzuschätzen, da die Erhebung des OS unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt OS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: <u>Tumoransprechen – PFS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens basiert auf der Bewertung eines verblindeten, unabhängigen Komitees (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des PFS erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PFS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: <u>Tumoransprechen – ORR; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie. Die Analyse der Gesamtansprechrate basiert auf der Bewertung eines verblindeten, unabhängigen Komitees (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der ORR erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt ORR erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: <u>Tumoransprechen – DOR; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie. Die Analyse der Dauer des Ansprechens basiert auf der Bewertung eines verblindeten, unabhängigen Komitees (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der DOR erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt DOR erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR ist als niedrig einzustufen.

Endpunkt: EQ-5D VAS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: PGIC; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für die Endpunkte PGIC erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei PGIC ist als mögliches Verzerrungspotenzial der Recall Bias zu nennen, weil es aufgrund längerer Beobachtungsintervalle zu einer systematischen Verzerrung durch ungenaue oder selektive Rückerinnerungen der Patienten an den Ausgangszustand zu Behandlungsbeginn kommen kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIC ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: <u>PGIS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für die Endpunkte PGIS erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIS ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: <u>EORTC QLQ-C30; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist als hoch einzustufen.

Endpunkt: UE (SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE); Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Endpunkte basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten der Safety-Population wurden nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studienbehandlung, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen zugeordnet. Obwohl UE überwiegend patientenberichtet sind, wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei den SUE und schweren UE als gering eingeschätzt, da für diese Einteilung der UE klar definierte Kriterien existieren, so dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Für die zum Therapieabbruch führenden UE wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering eingeschätzt, da im Studienprotokoll der Therapieabbruch aufgrund inakzeptabler Toxizität präspezifiziert wurde.
Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotenzial ist für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE als niedrig einzustufen.

Endpunkt: <u>UE (restliche Operationalisierungen); Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 1</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Endpunkte basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten der Safety-Population wurden nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studienbehandlung, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen zugeordnet. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für die restlichen Operationalisierungen der UE ist aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch einzustufen.

Tabelle 4-86 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

Studie: BREAKWATER Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll (Clinical Study Protocol, CSP) der Studie BREAKWATER	A
Statistischer Analyseplan (SAP) der Studie BREAKWATER	B
Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) zur zweiten Interimsanalyse der Studie BREAKWATER – Kohorte 3 sowie Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) zur zweiten Interimsanalyse der Studie BREAKWATER – Phase 3	C

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:

Es handelt sich um eine randomisierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A

Die Randomisierung erfolgte mittels eines IRT.

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:

A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für den post hoc Vergleich werden Daten aus dem Phase 3-Teil sowie Daten des Kohorte 3-Teils der Studie BREAKWATER herangezogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert und zentralisiert mittels eines IRT, wodurch gewährleistet ist, dass die Randomisierungssequenz adäquat erzeugt wurde und die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung konnten nicht identifiziert werden. Für den post hoc Vergleich werden Daten aus dem Phase 3-Teil sowie Daten des Kohorte 3-Teils der Studie BREAKWATER herangezogen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie BREAKWATER und dem Vergleich EC+FOLFOX und Kontrolle 2 als hoch eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: OS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Endpunkterheber waren in der Studie BREAKWATER nicht verblindet. Trotz der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial hier als gering einzuschätzen, da die Erhebung des OS unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist. Die Auswertung der Daten für den Endpunkt OS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt OS ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

Endpunkt: <u>Tumoransprechen – PFS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie. Die Analyse des progressionsfreien Überlebens basiert auf der Bewertung eines verblindeten, unabhängigen Komitees (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse des PFS erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt PFS erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

Endpunkt: <u>Tumoransprechen – ORR; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie. Die Analyse der Gesamtansprechrate basiert auf der Bewertung eines verblindeten, unabhängigen Komitees (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der ORR erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt ORR erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt ORR ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

Endpunkt: <u>Tumoransprechen – DOR; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie. Die Analyse der Dauer des Ansprechens basiert auf der Bewertung eines verblindeten, unabhängigen Komitees (BICR).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der DOR erfolgte mittels eines zentralen Reviews durch ein verblindetes, unabhängiges Komitee (BICR). Die Auswertung der Daten für den Endpunkt DOR erfolgte auf dem FAS und damit entsprechend dem ITT-Prinzip. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DOR ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

Endpunkt: EQ-5D VAS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EQ-5D VAS ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der fehlenden Verblindung als hoch einzustufen.

Endpunkt: PGIC; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für die Endpunkte PGIC erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Bei PGIC ist als mögliches Verzerrungspotenzial der Recall Bias zu nennen, weil es aufgrund längerer Beobachtungsintervalle zu einer systematischen Verzerrung durch ungenaue oder selektive Rückerinnerungen der Patienten an den Ausgangszustand zu Behandlungsbeginn kommen kann. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIC ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der fehlenden Verblindung als hoch einzustufen.

Endpunkt: <u>PGIS; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2</u>

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für die Endpunkte PGIS erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PGIS ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der fehlenden Verblindung als hoch einzustufen.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30; Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 erfolgte auf dem FAS (Patienten mit Baseline-Erhebung und mind. einer Post-Baseline-Erhebung). Damit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Eine Verblindung der Patienten und Prüfärzte hat nicht stattgefunden. Da dies ein patientenberichteter Endpunkt ist, kann ein hohes Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und der fehlenden Verblindung als hoch einzustufen.

Endpunkt: UE (SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE); Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Endpunkte basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten der Safety-Population wurden nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studienbehandlung, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen zugeordnet. Obwohl UE überwiegend patientenberichtet sind, wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial bei den SUE und schweren UE als gering eingeschätzt, da für diese Einteilung der UE klar definierte Kriterien existieren, so dass eine objektive Beurteilung möglich ist. Für die zum Therapieabbruch führenden UE wird der Einfluss der fehlenden Verblindung auf das Verzerrungspotenzial ebenfalls gering eingeschätzt, da im Studienprotokoll der Therapieabbruch aufgrund inakzeptabler Toxizität präspezifiziert wurde.
Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden.
Das Verzerrungspotenzial ist für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE ist aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für den Vergleich von EC+FOLFOX gegenüber Kontrolle 2 als hoch einzustufen.

Endpunkt: UE (restliche Operationalisierungen); Vergleich EC+FOLFOX vs. Kontrolle 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie BREAKWATER ist eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Endpunkte basiert auf allen randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhalten haben. Die Patienten der Safety-Population wurden nicht entsprechend ihrer randomisiert zugewiesenen Studienbehandlung, sondern entsprechend der ersten, tatsächlich eingenommenen Studienmedikation den Behandlungsgruppen zugeordnet. Von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ist nicht auszugehen. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende, Faktoren konnten ebenfalls nicht identifiziert werden. Das Verzerrungspotenzial die restlichen Operationalisierungen der UE ist aufgrund der fehlenden Verblindung und des hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch einzustufen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (zum Beispiel wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (zum Beispiel computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (zum Beispiel per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht/unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin. Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, zum Beispiel. zu langsame Patientenrekrutierung*

- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*

- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Gegebenenfalls. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort gegebenenfalls auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen/Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

zum Beispiel

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (zum Beispiel. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (unter anderem Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

Zum Beispiel
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch" erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch mit „hoch" einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Im Folgenden finden sich ergänzende Spezifikation zu den UE, die als krankheitsbezogenen eingestuft wurden:

PT Abdominalabszess, PT Abdominale Adhäsionen, PT Abdominale Beschwerden, PT Bauch aufgetrieben, PT Abdominalhernie, PT Abdominelle Infektion, PT Schmerzen Unterbauch, PT Schmerzen Oberbauch, PT Abdominalschmerz, PT Abdominalsepsis, PTAbdominaler Druckschmerz, PT Bauchwandabszess, PT Akutes Abdomen, PT Alaninaminotransferase erhöht, PT Albumin im Urin nachweisbar, PT Amylase erhöht, PT Anämie bei chronischer Krankheit, PT Vitamin-B12- Mangelanämie, PT Anämie, PT Blutung einer Analfissur, PT Analfissur, PT Analblutung, PT Analentzündung, PT Anorektale Beschwerden, PT Appendizitis, PT Aszites, PT Aspartataminotransferase erhöht, PT Gallensäuren erhöht, PT Bilirubin konjugiert erhöht, PT Albumin im Blut erniedrigt, PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, PT Alkalische Phosphatase im Blut, PT Bikarbonat im Blut erniedrigt, PT Bilirubin im Blut erhöht, PT Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht, PT Chlorid im Blut erhöht, PT Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, PT Eisen im Blut erniedrigt, PT Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, PT Magnesium im Blut erniedrigt, PT Phosphor im Blut erniedrigt, PT Kalium im Blut erniedrigt, PT Gehirnnebel, PT C-reaktives Protein erhöht, PT Kachexie, PT Krebsschmerzen, PT Carcinoembryonales Antigen erhöht, PT Hirnblutung, PT Kolitis, PT Kolonfistel, PT Zustand verschlimmert, PT Obstipation, PT Tod, PT Verminderter Aktivitätsgrad, PT Appetit vermindert, PT Dehydratation, PT Diarrhö, PT Progression einer Erkrankung, PT Duodenitis, PT Dyschezie, PT Elektrolytungleichgewicht, PT Enteritis, PT Epigastrische Beschwerden, PT Aufstossen, PT Extrasystolen, PT Fäkulom, PT Stuhlverfärbung, PT Ermüdung, PT Flatulenz, PT Folatmangel, PT Häufige Darmentleerungen, SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, PT Gastrointestinalblutung, PT Gastrointestinale Motilitätsstörung, PT Gastrointestinale Obstruktion, PT Gastrointestinales Ödem, PT Gastrointestinale Schmerzen, PT Gastrointestinale Perforation, PT Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, PT Granulozytenzahl erniedrigt, PT Hämatokrit erniedrigt, PT Hämaturie, PT Hämoglobin erniedrigt, PT Hämoglobin erhöht, PT Hämoglobin im Urin nachweisbar, PT Hämoglobinurie, PT Hämorrhoidalblutung, PT Hämorrhoiden, PT Leberenzym erhöht, PT Leberversagen, PT Leberfunktion anomal, PT Leberschmerzen, PT Steatosis hepatis, PT Hepatitis, PT Hyperalbuminämie, PT Hyperamylasämie, PT Hyperbilirubinämie, PT Hyperkalzämie, PT Hyperglykämie, PT Hyperkaliämie, PT Hyperlipasämie, PT Hyperlipidämie, PT Hypermagnesiämie, PT Hypernatriämie, PT Hyperphosphatämie, PT Hypertransaminasämie, PT Hypalbuminämie, PT Hypokalzämie, PT Hypochlorämie, PT Hypokaliämie, PT Hypomagnesiämie, PT Hyponatriämie, PT Hypophosphataemie, PT Hypoproteinämie, PT Ileumperforation, PT Ileus paralytisch, PT Ileus, PT Immunthrombozytopenie, PT Magenentleerung gestört, PT Leistenbruch, PT Darmobstruktion, PT Darmperforation, PT Intraabdominelle Flüssigkeitsansammlung, PT Eisenmangelanämie, PT Ikterus, PT Laktatazidose, PT Dickdarmblutung, PT Dickdarmobstruktion, PT Dickdarmperforation, PT Lethargie, PT Leukozytose, PT Leukozyturie, PT Leukopenie, PT Lipase erhöht, PT Lebererkrankung, PT Leberfunktionstest erhöht, PT Leberverletzung, PT Blutung im unteren

Gastrointestinaltrakt, PT Lymphknotenschmerzen, PT Lymphadenitis, PT Lymphadenopathie, PT Lymphozytenzahl erniedrigt, PT Lymphopenie, PT Unwohlsein, PT Mangelernährung, PT Mittleres Thrombozytenvolumen erniedrigt, PT Melaena, PT Mesenteriale Venenthrombose, PT Anaemie mikrozytaer, PT Mineralmangel, PT Übelkeit, PT Neutropenie, PT Neutrophilenzahl erniedrigt, PT Okkultes Blut, PT Panzytopenie, PT Beckenschmerz, PT Periphere Embolie, PT Thrombozytenzahl vermindert, PT Thrombozytenverteilungsbreite vergrößert, PT Thrombozytenbildung vermindert, PT Pfortaderthrombose, PT Proktalgie, PT Gesamtprotein erniedrigt, PT Protein im Urin nachweisbar, PT Protein im Urin, PT Rektaler Ausfluss, PT Rektalblutung, PT Erythrozytenzahl erniedrigt, PT Erythrozytenzahl erniedrigt, PT Erythrozyten im Urin positiv, PT Erythrozytenverteilungsbreite erhöht, PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung, PT Hauthyperpigmentierung, PT Reduktion einer Dünndarmobstruktion, PT Thrombozytopenie, PT Transaminasen erhöht, PT Tumor-bedingtes Fieber, PT Fistulierung des Tumors, PT Tumorblutung, PT Tumorobstruktion, PT Tumorschmerzen, PT Okkultes Blut im Urin positiv, PT Okkultes Blut im Urin, PT Harnretention, PT Bilirubin im Urin erhöht, PT Ketonkörper im Urin nachweisbar, PT Venenthrombose einer Extremität, PT Venenthrombose, PT Gewicht erniedrigt, PT Gewicht erhöht, PT Leukozytenzahl erniedrigt, PT Leukozytenzahl erhöht, PT Leukozyten im Urin positiv.

Der Anhang 4-G (Analysen) liegt als separater Anhang vor.