

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Encorafenib (Braftovi®)

Pierre Fabre Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 27.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	18
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Arzneimittel im Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom“.....	10
Tabelle 2-4: Wirkmechanismus der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom“	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Mechanismus des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweges.....	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AKT	Proteinkinase B
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ARAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform A</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
BRAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B</i>
CRAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform C</i>
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozytenantigen-4 (<i>Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4</i>)
ERK	Extrazellulär signalregulierte Kinase (<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>)
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (<i>Granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>)
HGF	Hepatozyten-Wachstumsfaktor (<i>Hepatocyte growth factor</i>)
JNK	c-Jun N-terminale Kinase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (<i>Mitogen-activated protein kinase</i>)
MEK	MAPK/ERK-Kinase
MKK	MAP Kinase Kinase
mTOR	<i>Mammalian target of rapamycin</i>
NRAS	<i>N-rat sarcoma</i>
p38	p38 MAP Kinase
PD-1	Programmierter Zelltod Protein-1 (<i>Programmed cell death protein-1</i>)
PD-L1/L2	Programmierter Zelltod Protein Ligand-1/2 (<i>Programmed cell death protein ligand-1/2</i>)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RAF	<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma</i>
RAS	<i>Rat sarcoma</i>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

RTK	Rezeptor Tyrosin Kinase
SmPC	<i>Summary of product characteristics</i>
TGF α	Transformierender Wachstumsfaktor α (<i>Transforming growth factor α</i>)
T-VEC	Talimogen laherparepvec
UV	Ultraviolett

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Encorafenib
Handelsname:	Braftovi®
ATC-Code:	L01XE46^a
a: Der ATC-Code wird voraussichtlich 2019 in die ATC/DDD-Liste der WHO aufgenommen.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14275924	EU/1/18/1314/001	50 mg	28 (Hartkapseln)
14275930	EU/1/18/1314/002	75 mg	42 (Hartkapseln)

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Encorafenib ist ein potenter und hoch-selektiver ATP (Adenosintriphosphat)-kompetitiver RAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma*)-Kinase-Inhibitor, der in Kombination mit Binimetinib zur Therapie von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation zugelassen ist [1].

Binimetinib ist ein ATP-un kompetitiver reversibler Inhibitor der Enzyme MEK1 und MEK2 (MAPK/ERK-Kinase). Wie RAF sind auch MEK1 und MEK2 Teil des MAPK-Signalweges; diese Kinasen sind den RAF-Kinasen nachgeschaltet [2].

Beim Melanom liegt häufig eine Hyperaktivierung des ERK/MAPK-Signalwegs (*extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase*) vor, der an der Induktion und Regulation des Zellzyklus und an wachstumsfördernden Prozessen beteiligt ist. Dieser Signalweg besteht aus einer Kaskade mehrerer aneinander gereihter Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung nacheinander aktiviert werden. Teil dieses Signalwegs ist die Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma isoform B*), die für die Signaltransduktion verantwortlich ist, somit Zellwachstum und -proliferation reguliert und als Onkogen bereits bekannt ist [3, 4]. Ähnlich wie die anderen Isoformen von RAF, wird BRAF normalerweise durch das vorgeschaltete RAS (*rat sarcoma*) aktiviert. Dies führt zur Aktivierung von MEK, welches wiederum die Aktivierung von ERK auslöst (Abbildung 2-1) [4]. Entsprechend stellt der ERK/MAPK-Signalweg einen zentralen Ansatzpunkt der Therapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms dar; weitere therapeutische Ansätze sind insbesondere die Immuntherapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren [anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*) oder anti-PD-(L)1 (*programmed cell death protein-(ligand)1*)], sowie die Chemotherapie und hier insbesondere das Alkylanz Dacarbazin [5, 6]. Letzteres galt in der Vergangenheit als Therapiestandard, stellt inzwischen jedoch keine geeignete Therapiealternative mehr da und wird aus dem Grund auch im Rahmen dieses Dokuments nicht weiter berücksichtigt. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie [7].

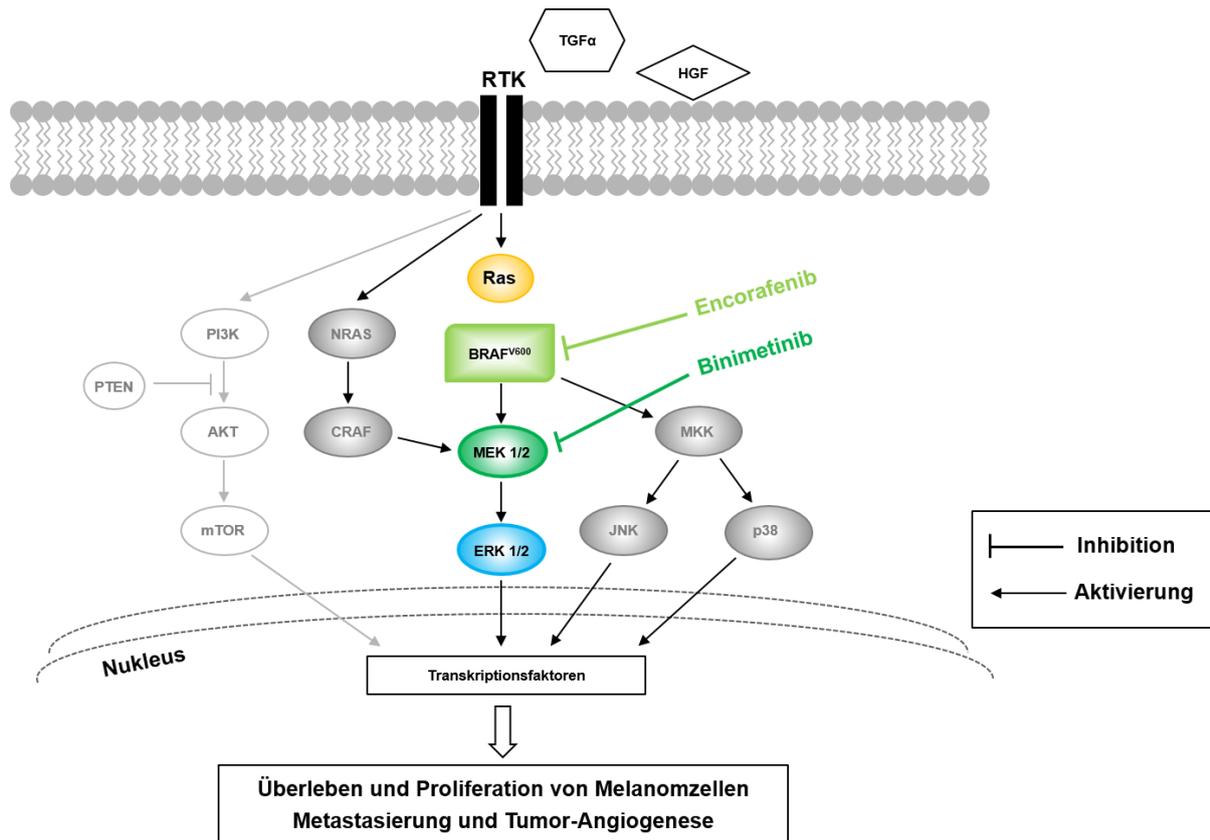


Abbildung 2-1: Mechanismus des RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweges

Encorafenib ist ein potenter und hoch-selektiver ATP-kompetitiver RAF-Kinase-Inhibitor. Binimetinib ist ein ATP-unkompetitiver reversibler Inhibitor der Kinasen MEK1 und MEK2.

Abkürzungen: AKT, *Protein kinase B*; BRAF, *Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B*; CRAF, *Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform C*; ERK1/2, *Extracellular signal-regulated kinase 1/2*; HGF, *Hepatocyte growth factor*; JNK, *c-Jun N-terminal kinase*; MEK1/2, *MAPK/ERK kinase 1/2*; MKK, *MAP kinase kinase*; mTOR, *mammalian target of rapamycin*; NRAS, *N-rat sarcoma*; p38, *p38 MAP kinase*; PI3K, *Phosphatidylinositol-3-kinase*; PTEN, *Phosphatase and tensin homolog*; Ras, *rat sarcoma*; RTK, *Receptor tyrosine kinases*; TGF α , *Transforming growth factor*.

BRAF-V600-Mutation

Bei ca. 30 bis 50 % der Patienten mit primärem oder metastasiertem Melanom wird eine BRAF-V600-Mutation nachgewiesen [8-11], die dazu führt, dass der Signalweg konstitutiv aktiviert ist. Die häufigsten Formen der Mutation sind der Austausch an Position V600 von Valin zu Glutaminsäure (BRAF-V600E) sowie von Valin zu Lysin (V600K) [12, 13]. Diese Überaktivierung resultiert in einer erhöhten Stimulation und Phosphorylierung der Effektorproteine MEK und ERK, die das Überleben und die Proliferation der Melanomzellen sowie die Metastasierung und die Tumor-Angiogenese begünstigen (Abbildung 2-1) [4]. Durch den Einsatz von hochselektiven BRAF-Inhibitoren kann das mutierte BRAF-Protein im MAPK-Signalweg zielgerichtet gehemmt werden, was zu einem raschen Tumoransprechen mit schneller Verbesserung der Krankheitssymptome und des Allgemeinzustands führt [14].

Resistenzen

Trotz des Fortschritts in der Therapie des Melanoms, der mit Einführung der BRAF-Inhibitoren einher ging, besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf, da es im Rahmen der zielgerichteten Monotherapie bei etwa 50 % der behandelten Patienten bereits im ersten Jahr der Therapie zu der Entwicklung von Resistenzen kommt [15]. Diese Resistenz gegenüber BRAF-Inhibitoren involviert sowohl MAPK-abhängige als auch MAPK-unabhängige Mechanismen. Zu den MAPK-abhängigen Mechanismen gehört unter anderem die Reaktivierung des MAPK-Signalwegs über eine RAS-Mutationen oder ein BRAF-Bypass via ARAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform A*) und/oder CRAF (*rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform C*) (Abbildung 2-1). Zu den MAPK-unabhängigen Mechanismen gehört beispielsweise die Aktivierung des PI3K-AKT-Signalwegs (Phosphatidylinositol-3-Kinase/Proteinkinase B) [15-18].

Durch die Verwendung von Binimetinib in Kombination mit Encorafenib (im Weiteren: Encorafenib/Binimetinib) wird die Signalübertragung im MAPK-Signalweg an zwei Stellen gehemmt (mutiertes BRAF; MEK). Diese Kombination zweier Therapieansätze führt zu einer Verzögerung der Resistenzentstehung und somit zu einem tieferen und länger dauernden Tumoransprechen [3, 19-22]. Der kombinierte Einsatz von BRAF- und MEK-Inhibitoren führt außerdem zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens- und der Gesamtüberlebenszeit. Zu den bislang in Deutschland zugelassenen MEK-Inhibitoren gehören Trametinib und Cobimetinib, die ebenso wie Binimetinib die Threonin-Tyrosin-Proteinkinasen MEK1 und MEK2 inhibieren. Dabrafenib und Vemurafenib hemmen ebenso wie Encorafenib die mutierte Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF. Als Kombinationstherapien sind bislang sowohl Vemurafenib plus Cobimetinib (im Weiteren: Vemurafenib/Cobimetinib) als auch Dabrafenib plus Trametinib (im Weiteren: Dabrafenib/Trametinib) zugelassen.

Das Krankheitsbild BRAF-mutierter Melanome unterscheidet sich wesentlich von dem BRAF-Wildtyp-Melanom und ist insbesondere gekennzeichnet durch die Eigenschaften eines Hochrisikomelanoms wie stammbetonter Primarius, jüngeres Alter bei Erstdiagnose, selteneres Auftreten in Arealen mit chronischer UV-Exposition und kürzerem Gesamtüberleben [23].

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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

Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Encorafenib/Binimetinib

Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem BRAF-V600-mutiertem Melanom sind derzeit folgende Wirkstoffe in Deutschland zugelassen (Tabelle 2-3): Vemurafenib, Cobimetinib, Dabrafenib und Trametinib. Dabei handelt es sich ausnahmslos um Proteinkinase-Inhibitoren, die wie die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie zur ATC-Klasse L01XE gehören. Unabhängig vom Mutationsstatus sind außerdem Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Talimogen laherparepvec, Dacarbazin und Lomustin zur Therapie des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms zugelassen [24-33]. Da Dacarbazin und Lomustin nach aktuellem Stand des medizinischen Wissens keine geeigneten Therapiealternativen darstellen, werden diese im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Ebenso hat sich die Erkenntnislage zur Ipilimumab-Monotherapie geändert. In der aktuellen deutschen S3-Leitlinie wird betont, dass andere Immun-Checkpoint-Inhibitoren gegenüber einer Monotherapie mit Ipilimumab überlegen sind [34]. Unter Berücksichtigung dieser Evidenz schließt der G-BA bei der Bewertung von Ipilimumab vom 03.08.2018 die Ipilimumab-Monotherapie als zVT für Erwachsene aus [35]. Aus den gleichen Gründen wird die Ipilimumab-Monotherapie hier nicht weiter berücksichtigt.

Weitere Arzneimittel zur Behandlung des Melanoms

Interferon-alfa 2a (Roferon[®]-A) und Interferon-alfa 2b (IntronA[®]) sind Arzneimittel, die im Gegensatz zur Zulassung der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie nur in der adjuvanten Therapie eingesetzt werden [36, 37]. Aus diesem Grund werden diese Wirkstoffe hier nicht weiter aufgeführt.

Übersicht über die Arzneimittel im Anwendungsgebiet der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie

Die in Deutschland im Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom“ zugelassenen und relevanten Arzneimittel, die über eine AMIS-Datenbankrecherche (Arzneimittel-Informationssystem) ermittelt wurden, werden zur besseren Übersicht in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet (Tabelle 2-3).

Tabelle 2-3: Arzneimittel im Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom“

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Fachinformation, Abschnitt 4.1)	Quelle
Zielgerichtete Therapie (BRAF/MEK-Inhibitoren)			
L01XE15	Vemurafenib (Zelboraf [®])	„Vemurafenib ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positivem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom [...].“	[33]
L01XE23	Dabrafenib (Tafinlar [®])	„Dabrafenib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Trametinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [...].“	[30]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Fachinformation, Abschnitt 4.1)	Quelle
L01XE25	Trametinib (Mekinist®)	„Trametinib ist angezeigt als Monotherapie oder in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [...]. Eine Trametinib-Monotherapie hat keine klinische Aktivität bei Patienten gezeigt, deren Erkrankung auf eine vorhergehende Therapie mit einem BRAF-Inhibitor fortschritt [...].“	[31]
L01XE38	Cobimetinib (Cotellic®)	„Cotellic wird in Kombination mit Vemurafenib angewendet zur Behandlung bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation [...].“	[32]
Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie			
L01XC11	Ipilimumab (Yervoy®)	„YERVOY ist als Monotherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und älter indiziert [...]. YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab-Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt [...].“	[25]
L01XC17	Nivolumab (Opdivo®)	„OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt [...].“	[26]
L01XC18	Pembrolizumab (Keytruda®)	„KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt [...].“	[29]
Onkolytische Immuntherapie			
L01XX51	Talimogen laherparepvec (Imlygic®)	„Imlygic ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem, lokal oder entfernt metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC und IVM1a) ohne Knochen-, Hirn-, Lungen- oder andere viszerale Beteiligung [...].“	[24]

Wirkmechanismen der weiteren im Anwendungsgebiet der Wirkstoffkombination Encorafenib/Binimetinib zugelassenen Arzneimitteln

In Tabelle 2-4 werden die Wirkmechanismen der Substanzen, die zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation zugelassen sind, anhand der Ausführungen in den Fachinformationen dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Wirkmechanismus der zugelassenen Arzneimittel im Anwendungsgebiet „nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom“

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Fachinformation, Abschnitt 5.1)	Quelle
Zielgerichtete Therapie (BRAF/MEK-Inhibitoren)			
L01XE15	Vemurafenib (Zelboraf®)	<p>„Vemurafenib ist ein Inhibitor der BRAF-Serin-Threonin-Kinase. Mutationen des BRAF-Gens führen zu einer konstitutiven Aktivierung von BRAF-Proteinen, was die Zellproliferation ohne die Anwesenheit assoziierter Wachstumsfaktoren auslösen kann. Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Vemurafenib ein potenter Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Kodon 600 ist [...].</p> <p>Diese inhibitorische Wirkung wurde durch ERK-Phosphorylierung und zelluläre Anti-Proliferations-Versuche in vorhandenen Melanom-Zelllinien, die das V600-mutierte BRAF aufweisen, bestätigt. In zellulären Anti-Proliferations-Versuchen reichte die inhibitorische Konzentration 50 (IC50) gegen die V600-mutierten Zelllinien (V600E, V600R, V600D und V600K mutierte Zelllinien) von 0,016 µM bis 1,131 µM, wobei die IC50 gegen BRAF-Zelllinien vom Wildtyp bei 12,06 µM bzw. 14,32 µM lag.“</p>	[33]
L01XE23	Dabrafenib (Tafinlar®)	<p>„Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungswegs. BRAF-Mutationen wurden sehr häufig bei spezifischen Tumoren identifiziert, einschließlich bei ungefähr 50 % der Melanome. V600E ist die am häufigsten beobachtete BRAF-Mutation, die für ungefähr 90 % aller BRAF-Mutationen, die bei Melanomen gesehen wurden, steht.</p> <p>Präklinische Daten aus biochemischen Versuchen haben gezeigt, dass Dabrafenib ein Inhibitor der BRAF-Kinase mit aktivierenden Mutationen im Codon 600 ist [...].</p> <p>Dabrafenib zeigte eine Suppression eines nachgeordneten pharmakodynamischen Biomarkers (phosphoryliertes ERK) und hemmte das Zellwachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation <i>in vitro</i> und in Tiermodellen.</p> <p>Bei Melanom-Patienten mit der BRAF-V600-Mutation führte die Gabe von Dabrafenib zu einer Inhibition des phosphorylierten ERK im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p><u>Kombination mit Trametinib</u></p> <p>Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibition dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib <i>in vitro</i> eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert <i>in vivo</i> die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.“</p>	[30]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Fachinformation, Abschnitt 5.1)	Quelle
L01XE25	Trametinib (Mekinist®)	<p>„Trametinib ist ein reversibler, hochselektiver allosterischer Inhibitor der Aktivierung der Mitogen-aktivierten, über extrazelluläre Signale regulierten Kinasen 1 (MEK1) und 2 (MEK2) sowie deren Kinaseaktivität. MEK-Proteine sind Bestandteile des mit extrazellulären Signalen verbundenen Kinase-Signalübertragungswegs (ERK). Bei Melanomen und anderen Krebsarten ist dieser Signalübertragungsweg häufig aktiviert durch mutierte BRAF-Formen, die MEK aktivieren. Trametinib hemmt die Aktivierung von MEK durch BRAF und inhibiert die Aktivität der MEK-Kinasen. Trametinib hemmt das Wachstum von Melanom-Zelllinien mit der BRAFV600- Mutation und zeigt Antitumorwirkungen in Melanom-Tiermodellen mit der BRAFV600-Mutation.“</p> <p><u>Kombination mit Dabrafenib</u></p> <p>Dabrafenib ist ein Inhibitor der RAF-Kinasen. Onkogene Mutationen im BRAF-Protein führen zur konstitutiven Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK-Signalübertragungsweges. Damit hemmen Trametinib und Dabrafenib zwei Kinasen dieses Signalübertragungsweges, MEK und RAF; die Kombination ermöglicht somit eine gleichzeitige Inhibierung dieses Signalübertragungsweges. An Melanom-Zelllinien mit der BRAF-V600-Mutation hat die Kombination von Trametinib mit Dabrafenib <i>in vitro</i> eine Anti-Tumor-Wirkung gezeigt und verlängert <i>in vivo</i> die Zeit bis zum Auftreten von Resistenzen bei Melanom-Xenografts mit der BRAF-V600-Mutation.“</p>	[31]
L01XE38	Cobimetinib (Cotellic®)	<p>„Cobimetinib ist ein reversibler, selektiver, allosterischer oral verfügbarer Inhibitor, der den Mitogen-aktivierten-Proteinkinase-Weg (MAPK) blockiert, indem er gezielt die Mitogen-aktivierten Signal-regulierten Kinasen (MEK) 1 und MEK2 angreift, was zu einer Hemmung der Phosphorylierung der extrazellulären Signal-regulierten Kinasen (ERK) 1 und ERK2 führt. Durch die Inhibition der MEK1/2-Signalkette blockiert Cobimetinib die durch den MAPK-Stoffwechselweg induzierte Zellproliferation.“</p> <p>In den präklinischen Modellen zeigte die Kombination von Cobimetinib und Vemurafenib, dass das gleichzeitige zielgerichtete Angreifen von mutierten BRAF-V600-Proteinen und MEK-Proteinen in Melanom-Zellen dazu führt, dass die Kombination der beiden Arzneimittel die Reaktivierung des MAPK-Weges durch MEK1/2 hemmt, was wiederum zu einer stärkeren Hemmung der intrazellulären Signalgebung und geringerer Tumorzellproliferation führt.“</p>	[32]
Immun-Checkpoint-Inhibitor Therapie			
L01XC11	Ipilimumab (Yervoy®)	<p>„CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4) spielt eine entscheidende Rolle bei der Regulation der T-Zell-Aktivität. Ipilimumab ist ein CTLA-4-Immun-Checkpoint-Inhibitor, der die vom CTLA-4-Signalweg induzierten inhibitorischen Signale auf die T-Zellen blockiert. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Tumorreaktiven T-Effektorzellen, welche dann den Tumor direkt angreifen können. Eine CTLA-4-Blockade kann auch zu einer Reduzierung der regulatorischen T-Zellfunktion führen, was wiederum eine Erhöhung der Anti-Tumor-Immunantwort bewirken kann. Ipilimumab kann durch selektive Depletion von regulatorischen T-Zellen in der Tumorumgebung das Verhältnis von intratumoralen</p>	[25]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Fachinformation, Abschnitt 5.1)	Quelle
		T-Effektorzellen zu regulatorischen T-Zellen erhöhen, was das Absterben von Tumorzellen begünstigt.“	
L01XC17	Nivolumab (Opdivo®)	<p>„Nivolumab ist ein humaner Immunglobulin-G4-(IgG4) monoklonaler Antikörper (HuMAb), der an den „Programmed Death“-1-(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion des Rezeptors mit den Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zellaktivität, der erwiesenermaßen an der Kontrolle der T-Zellreaktionen beteiligt ist. Die Bindung von PD-1 an die Liganden PD-L1 und PD-L2, die von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen aus dem Mikromilieu des Tumors exprimiert werden können, führt zur Hemmung der T-Zellproliferation und Zytokinausschüttung. Nivolumab potenziert die T-Zellreaktionen, einschließlich der Tumorabwehrreaktion, durch Blockade der Bindung von PD-1 an die PD-L1- und PD-L2-Liganden. In genidentischen Mausmodellen führte eine Blockade der PD-1-Aktivität zu einer Verringerung des Tumorwachstums.</p> <p>Die Kombination einer Nivolumab (anti-PD-1) und Ipilimumab (anti-CTLA-4) – vermittelten Hemmung resultiert in einer verbesserten Anti-Tumor-Aktivität beim metastasierten Melanom. In genidentischen Mausmodellen führte die duale Blockade von PD-1 und CTLA-4 zu synergistischer Tumoraktivität.“</p>	[26]
L01XC18	Pembrolizumab (Keytruda®)	<p>„KEYTRUDA ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an den „Programmed cell death-1“(PD-1)-Rezeptor bindet und die Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert. Der PD-1-Rezeptor ist ein negativer Regulator der T-Zell-Aktivität, der nachweislich an der Kontrolle der T-Zell-Immunreaktion beteiligt ist. KEYTRUDA verstärkt die T-Zell-Reaktion einschließlich der Immunreaktion gegen den Tumor durch Hemmung der Bindung des PD-1-Rezeptors an seine Liganden PD-L1 und PD-L2, die auf Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert werden und von Tumoren oder anderen Zellen in der Mikroumgebung des Tumors exprimiert werden können.“</p>	[29]
Onkolytische Immuntherapie			
L01XX51	Talimogen laherparepvec (Imlygic®)	<p>„Talimogen laherparepvec ist eine onkolytische Immuntherapie, die sich von HSV-1 ableitet. Talimogen laherparepvec wurde verändert, um innerhalb von Tumoren zu replizieren und das immunstimulierende Protein humanes GM-CSF zu produzieren. Talimogen laherparepvec bewirkt das Absterben von Tumorzellen und die Freisetzung von Antigenen, die von Tumorzellen abstammen. Es wird angenommen, dass es zusammen mit GM-CSF eine systemische Antitumor-Immunantwort und eine Effektor-T-Zell-Antwort fördert. Mäuse mit einer vollständigen Rückbildung der Primärtumoren nach der Behandlung waren resistent gegenüber einer nachfolgenden Tumor-Reexposition. Die Veränderungen von HSV-1 zu Talimogen laherparepvec schließen die Deletion von ICP34.5 und ICP47 ein. Während antivirale Immunantworten normale Zellen nach einer Infektion mit Talimogen laherparepvec schützen, wurde bei Tumoren gezeigt, dass diese anfällig für Schädigungen und Zelltod durch ICP34.5-defiziente HSV-1-Viren, einschließlich Talimogen laherparepvec, sind. Die Deletion von ICP47 verhindert die Herunterregulierung von Antigen-präsentierenden Molekülen und erhöht die Expression des HSV US11-</p>	[24]

ATC-Code	Wirkstoff	Anwendungsgebiet (Fachinformation, Abschnitt 5.1)	Quelle
		Gens, was wiederum die virale Replikation in Tumorzellen verstärkt.“	

Abgrenzung der Wirkmechanismen zu der Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie

Die bisher in Deutschland zugelassenen BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib greifen im Grunde am selben Ziel wie Encorafenib an, jedoch unterscheidet sich Encorafenib durch bestimmte pharmakodynamische Eigenschaften, die sowohl in einem Vorteil in Bezug auf die Verträglichkeit dieses neuen BRAF-Inhibitors als auch in Bezug auf eine optimierte Wirksamkeit resultieren.

Encorafenib weist eine deutlich längere Dissoziationshalbwertszeit (>30 h) gegenüber den beiden anderen BRAF-Inhibitoren Dabrafenib (2 h) und Vemurafenib (0,5 h) auf [38]. Entsprechend verweilt das Encorafenib-Molekül deutlich länger an seinem Zielprotein. Wie in der Zellkultur sowie im Xenograft nachgewiesen, bleibt nach Einsatz von Encorafenib die Inhibition der Kinaseaktivität auch nach Entfernung des freien Inhibitors im Vergleich zu Vemurafenib über einen längeren Zeitraum erhalten [39]. Klinisch zeigt bereits die Encorafenib-Monotherapie gegenüber dem monotherapeutischen Einsatz von Vemurafenib eine bessere Wirksamkeit [19, 21]. In Kombination mit dem MEK-Inhibitor Binimetinib ergibt sich eine BRAF-Inhibitor-Dosisabhängige Effektivitätssteigerung [20], resultierend im höchsten bislang unter der zielgerichteten Kombinationstherapie beobachteten medianen Progressionsfreien Überleben (14,9 Monate) und Gesamtüberleben (33,6 Monate) [22].

Binimetinib greift, analog zu den in Deutschland zugelassenen MEK-Inhibitoren Cobimetinib und Trametinib, am selben Ziel (MEK1/2) an. Dabei zeigt jedoch auch Binimetinib vorteilhafte pharmakokinetische Eigenschaften. Hierzu gehört insbesondere die deutlich kürze mittlere Eliminationshalbwertszeit von Binimetinib (8,7 h) gegenüber Cobimetinib (43,6 h) und Trame-tinib (127 h), die in einer 2x täglichen Einnahme resultiert (gegenüber der 1x täglichen Ein-nahme bei den beiden anderen MEK-Inhibitoren) [2, 31, 32]. Bei relativ ähnlichem Neben-wirkungsprofil ermöglicht die kürzere Halbwertszeit somit eine optimierte und raschere Thera-pieanpassung.

Zudem zeigen sich patientenrelevante Unterschiede in Bezug auf das Sicherheitsprofil der drei BRAF-MEK-Inhibitor-Kombinationen (Vemurafenib/Cobimetinib, Dabrafenib/Trametinib und Encorafenib/Binimetinib) [19-21, 40-42]. So weist die Kombination von Vemurafenib/Cobimetinib hohe Raten an Phototoxizität und Arthralgien auf [32], Nebenwirkungen, die mit Dabrafenib und Trametinib deutlich seltener beobachtet wurden [40, 41, 43]. Demgegenüber weist die Dabrafenib/Trametinib-Kombination höhere Raten von Pyrexie auf [30, 31, 40, 41]. Die aktuellen Studiendaten zu Encorafenib und Binimetinib zeigen vergleichsweise niedrige Raten an Phototoxizität und Pyrexie [21, 22, 42]. Haut- und Leberwertveränderungen sind hingegen beispielsweise unerwünschte Ereignisse, die bei allen Kombinationen aufgetreten sind, wenn auch in unterschiedlicher Ausprägung [21, 22, 30-32, 42].

Zusammenfassend stellt die Encorafenib/Binimetinib-Kombinationstherapie eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber den bisher zugelassenen, BRAF-gerichteten Mono- und Kombinationstherapien dar, und zwar sowohl in allen relevanten Wirksamkeitsparametern als

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

auch in Bezug auf die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie. Es ist daher eine optimierte neue Therapieoption beim fortgeschrittenen, nicht-resezierbarem oder metastasierten BRAF-mutierten Melanom.

Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab, Pembrolizumab und Ipilimumab heben demgegenüber inhibitorische Signale im Immunsystem des Patienten auf, welche wiederum die Tumore nutzen, um sich zu maskieren. Die daraus resultierende Aktivierung des Immunsystems führt über die immunologische Erkennung von Melanomzellen zur Anti-Tumor-Wirkung. Dieser Therapieansatz unterscheidet sich grundlegend von dem der BRAF- und MEK-Inhibitoren. Klinisch unterscheiden sich diese Immun-Checkpoint-Inhibitoren von Encorafenib/Binimetinib und anderen zielgerichteten Therapien insbesondere dadurch, dass ein geringerer Prozentsatz von Patienten ein Tumoransprechen auf die Therapien zeigt. Jedoch liegen bislang zu den Immun-Checkpoint-Inhibitoren nur vereinzelt Studiendaten zur Behandlung BRAF-mutierter Melanome vor, so dass ein Vergleich des Nutzens der Checkpoint-Inhibition versus die zielgerichtete Therapie in dieser Patientenpopulation derzeit kaum möglich ist.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungs-erteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p> <p>Abschnitt 4.4</p> <p><u>Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus</u></p> <p>Vor der Einnahme von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib muss bei den Patienten eine BRAF-V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Tumoren, die eine BRAF V600E und V600K</p>	nein	20.09.2018	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<p>Mutation exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem malignen Melanom vom BRAF Wildtyp angewendet werden.</p> <p><u>Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit Progress unter einem BRAF-Inhibitor</u></p> <p>Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung der Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF V600-Mutation fortgeschritten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.</p> <p>Abschnitt 5.1</p> <p><i>Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation</i></p> <p>Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurde in einer 2-teiligen, randomisierten (1:1:1), wirkstoff- kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Phase-III-Studie (CMEK162B2301) in Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation untersucht, die mittels BRAF-Assay festgestellt wurden. Die Patienten hatten ein histologisch bestätigtes kutanes Melanom oder ein histologisch bestätigtes Melanom mit unbekanntem Primärtumor; Patienten mit Aderhaut- oder Schleimhautmelanom waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Eine vorherige adjuvante Therapie sowie eine vorherige Immuntherapie-Linie zur Behandlung der nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren zulässig. Eine vorherige Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren war nicht zulässig.</p>			
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der aktuellen Produktinformation (SmPC) von Braftovi[®] entnommen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	-

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die zugelassenen Arzneimittel wurden mithilfe der AMIS-Datenbank ermittelt. Die Wirkmechanismen wurden der jeweiligen Fachinformation der Arzneimittel entnommen. Ergänzend wurden Fachartikel und nationale bzw. internationale Leitlinien hinzugezogen, die durch eine orientierende Recherche ermittelt wurden.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pierre Fabre Médicament (2018): Braftovi[®] 50 mg/75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1314.htm#EndOfPage>
2. Pierre Fabre Médicament (2018): Mektovi[®] 15 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 25.09.2018]. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1315.htm#EndOfPage>
3. Young HL, Rowling EJ, Bugatti M, Giurisato E, Luheshi N, Arozarena I, et al. (2017): An adaptive signaling network in melanoma inflammatory niches confers tolerance to MAPK signaling inhibition. *The Journal of Experimental Medicine*; 214(6):1691-710.
4. Chan XY, Singh A, Osman N, Piva TJ (2017): Role Played by Signalling Pathways in Overcoming BRAF Inhibitor Resistance in Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*; 18(7):1527.
5. Ribas A (2012): Tumor immunotherapy directed at PD-1. *The New England journal of medicine*; 366(26):2517-9.
6. My Cancer Genome (2016): Cytotoxic Chemotherapy Mechanisms of Actions. . [Zugriff: 05.02.2018]. URL: <https://www.mycancergenome.org/content/molecular-medicine/pathways/cytotoxic-chemotherapy-mechanisms-of-action>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-003, Encorafenib und Binimetinib zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms.
8. Louveau B, Tost J, Mauger F, Sadoux A, Podgorniak M-P, How-Kit A, et al. (2017): Clinical value of early detection of circulating tumour DNA-BRAF(V600mut) in patients with metastatic melanoma treated with a BRAF inhibitor. *ESMO Open*; 2(2):e000173.
9. Colombino M, Capone M, Lissia A, Cossu A, Rubino C, De Giorgi V, et al. (2012): BRAF/NRAS mutation frequencies among primary tumors and metastases in patients with melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 30(20):2522-9.
10. Thomas NE, Edmiston SN, Alexander A, Groben PA, Parrish E, Kricker A, et al. (2015): Association Between NRAS and BRAF Mutational Status and Melanoma-Specific Survival Among Patients With Higher-Risk Primary Melanoma. *JAMA oncology*; 1(3):359-68.
11. The Cancer Genome Atlas Network (2015): Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*; 161(7):1681-96.
12. Lyle M, Haydu LE, Menzies AM, Thompson JF, Saw RP, Spillane AJ, et al. (2016): The molecular profile of metastatic melanoma in Australia. *Pathology*; 48(2):188-93.
13. Jakob JA, Bassett RL, Jr., Ng CS, Curry JL, Joseph RW, Alvarado GC, et al. (2012): NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. *Cancer*; 118(16):4014-23.
14. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L, Vanella V, Palla M, Ascierto PA (2015): Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting the MAPK pathway. *Discovery medicine*; 19(107):455-61.

15. Acosta AM, Kadkol SS (2016): Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway in Cutaneous Melanoma: An Updated Review. *Archives of pathology & laboratory medicine*; 140(11):1290-6.
16. Obaid NM, Bedard K, Huang W-Y (2017): Strategies for Overcoming Resistance in Tumours Harboring BRAF Mutations. *International Journal of Molecular Sciences*; 18(3):585.
17. Johnson DB, Menzies AM, Zimmer L, Eroglu Z, Ye F, Zhao S, et al. (2015): Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *European Journal of Cancer*; 51(18):2792-9.
18. Amaral T, Sinnberg T, Meier F, Krepler C, Levesque M, Niessner H, et al. (2017): MAPK pathway in melanoma part II-secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition. *European Journal of Cancer*; 73:93-101.
19. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2016): Results of COLUMBUS Part 1: A Phase 3 Trial of Encorafenib (ENCO) Plus Binimetinib (BINI) Versus Vemurafenib (VEM) or ENCO in BRAF-Mutant Melanoma [Zugriff: 27.11.2017]. URL: http://www.arraybiopharma.com/files/6314/7865/9329/COLUMBUSprimary_SMR2016OralFINAL_110916.pdf.
20. Dummer R, Ascierto PA, Gogas H, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2017): Results of COLUMBUS Part 2: A Phase 3 Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Encorafenib in BRAF-Mutant Melanoma. [Zugriff: 27.11.2017]. URL: http://arraybiopharma.com/files/2115/0490/9992/FINAL_COLUMBUS_II_ESMO_2017_Final.09.06.17.pdf.
21. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2018): Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21.
22. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. (2018): Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*; Epub 2018 Sep 12.
23. Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, et al. (2011): Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology* 29(10):1239-46.
24. Amgen Europe B.V. (2015): Imlygic® 10⁶/10⁸ Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
25. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2011): Yervoy® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG (2015): Opdivo® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juli 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
27. Lipomed GmbH (2010): Dacarbazin Lipomed 200 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung; Fachinformation. Stand: Juni 2014 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. medac (1980): Cecenu[®] 40 mg Kapsel; Fachinformation. Stand: Dezember 2016 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
29. Merck Sharp & Dohme B.V. (2015): Keytruda[®] 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: September 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Novartis Europharm Ltd. (2013): Tafinlar[®] 50 mg Hartkapseln/ Tafinlar[®] 75 mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
31. Novartis Europharm Ltd. (2014): Mekinist[®] Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Roche Registration GmbH (2015): Cotellic[®] 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
33. Roche Registration GmbH (2012): Zelboraf[®] 240 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: August 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
34. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF) (2018): Leitlinie Melanom - S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Langversion 3.1) [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ipilimumab (neues Anwendungsgebiet: zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanomen bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren) [Zugriff: 03.08.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5162/2018-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_D-350-TrG.pdf.
36. Merck Sharp & Dohme Ltd. (2000): IntronA[®] 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen; Fachinformation. Stand: September 2017 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
37. Roche Pharma AG (1999): Roferon[®]-A; Fachinformation. Stand: Juni 2018 [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
38. Delord JP, Robert C, Nyakas M, McArthur GA, Kudchakar R, Mahipal A, et al. (2017): Phase I Dose-Escalation and -Expansion Study of the BRAF Inhibitor Encorafenib (LGX818) in Metastatic BRAF-Mutant Melanoma. *Clinical Cancer Research* 23(18):5339-48.
39. Koelblinger P, Thuerigen O, Dummer R (2018): Development of encorafenib for BRAF-mutated advanced melanoma. *Current opinion in oncology*; 2018 Mar;30(2):125-133. doi: 10.1097/CCO.0000000000000426.
40. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. (2014): Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *The New England journal of medicine*; 371(20):1877-88.
41. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. (2015): Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *The New England journal of medicine*; 372(1):30-9.
42. Gogas H, Dummer R, Ascierto PA, Arance AM, Mandalà M, Liskay G, et al. (2018): Adverse events of special interest in the phase 3 COLUMBUS study. *Journal of Clinical Oncology*; 36(15_suppl):9567-.

43. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. (2014): Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. The New England journal of medicine; 371(20):1867-76.