

IQWiG-Berichte – Nr. 707

Encorafenib (Melanom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-61
Version: 1.0
Stand: 21.12.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Encorafenib (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.09.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-61

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Integrierte Onkologie, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Katharina Wölke
- Florina Kerekes
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Min Ripoll
- Cornelia Rüdiger
- Anke Schulz
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Encorafenib, Binimetinib, Melanom, Nutzenbewertung, NCT01909453, NCT01689519

Keywords: Encorafenib, Binimetinib, Melanoma, Benefit Assessment, NCT01909453, NCT01689519

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	10
2.3 Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten	10
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	11
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	13
2.3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich.....	33
2.3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	35
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	35
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	37
2.3.2.3 Ergebnisse.....	39
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	43
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	44
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	45
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	46
2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten	49
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	49
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	50
2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	50
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien.....	50
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	51
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	52

2.6.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	52
2.6.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	53
2.6.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	54
2.6.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung	54
2.6.3.2	Studienpool	56
2.6.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	58
2.6.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	58
2.6.5.1	Studiendesign und Population	58
2.6.5.2	Verzerrungspotenzial	61
2.6.5.3	Ergebnisse.....	61
2.6.5.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	61
2.6.5.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	62
2.6.5.3.3	Studienergebnisse.....	67
2.6.5.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	67
2.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	69
2.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	69
2.6.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	69
2.6.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	69
2.6.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	70
2.6.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	71
2.6.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	71
2.6.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	71
2.6.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	72
2.6.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	72
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	73
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	73
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	73
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	73

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	73
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	74
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	74
3.2.1	Behandlungsdauer	75
3.2.2	Verbrauch	75
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	76
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	76
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	76
3.2.6	Versorgungsanteile	76
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	77
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	78
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	78
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	78
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	79
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
5	Literatur	83
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....		87
A.1	Kaplan-Meier-Kurven zur Studie COLUMBUS	87
A.2	Kaplan-Meier-Kurve zur Studie coBRIM	87
Anhang B – Ergebnisse		88
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....		90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Encorafenib + Binimetinib.....	3
Tabelle 3: Encorafenib + Binimetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Encorafenib + Binimetinib.....	10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	14
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	17
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	22
Tabelle 9: Übersicht über die Datenschnitte und vorliegenden Endpunkte, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten).....	24
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	26
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib.....	30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	35
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	37
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib.....	38
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkompatoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	40
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkompatoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	41

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib.....	45
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib.....	46
Tabelle 19: Encorafenib + Binimetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
Tabelle 20: Encorafenib + Binimetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	78
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation	79
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient	80
Tabelle 23: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkompaktoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Encorafenib + Binimetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib (Fragestellung 1, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten).....	12
Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Encorafenib + Binimetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib	57
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie COLUMBUS (Fragestellung 1), Datenschnitt 07.11.2017	87
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie coBRIM (Fragestellung 1), Datenschnitt 28.08.2015	87

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trails
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA	zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-M	Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDH	Laktatdehydrogenase
MEK	Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in solid Tumours
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.09.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Encorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.09.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (im Folgenden Encorafenib + Binimetinib) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600-Mutation.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Encorafenib + Binimetinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib
2	vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin
BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abweichend von den Vorgaben des G-BA wählt der pU für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet (Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation) unabhängig vom Vorbehandlungsstatus Vemurafenib + Cobimetinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt.

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse zu Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Studienpool und Studiencharakteristika

Für Fragestellung 1 wurden für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine direkt vergleichenden RCTs identifiziert. Der pU legt einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Vemurafenib mit jeweils einer Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor.

COLUMBUS (Studie mit Encorafenib + Binimetinib)

Der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teil der Studie COLUMBUS ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie. Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Encorafenib + Binimetinib-Arm und der Vemurafenib-Arm der Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß der 7. Edition der American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation) und einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten durften nur Metastasen des Zentralnervensystems haben, wenn diese behandelt waren, und mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) aufweisen.

Gemäß den Einschlusskriterien durften die Patientinnen und Patienten eine Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation erhalten haben. Für die Fragestellung 1 ist hingegen nur die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten relevant. Da insgesamt aber nur etwa 4 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit einer Erstlinien-Immuntherapie erhalten haben, kann die Gesamtpopulation der Studie COLUMBUS zur Beantwortung der Fragestellung 1 herangezogen werden.

Insgesamt wurden 192 Patientinnen und Patienten in den Encorafenib + Binimetinib-Arm und 191 in den Vemurafenib-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Grad der Metastasierung (IIIB + IIIC + M1a + M1b / M1c), ECOG-PS (0 / 1) und Erstlinien-Immuntherapie (ja / nein).

Die Behandlung erfolgte im Wesentlichen gemäß den Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression, zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, zur Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes, zum Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, vorzeitigem Studienende oder Tod behandelt. Unter bestimmten Bedingungen war nach Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes auch eine Weiterbehandlung von Patientinnen und Patienten nach Progression erlaubt. Die in der Studie COLUMBUS vorgesehenen toxizitätsbedingten Dosisanpassungen entsprachen dabei nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

coBRIM (Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib)

Die Studie coBRIM ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib mit Vemurafenib + Placebo.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIC oder IV gemäß der 7. Edition der AJCC-Klassifikation) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation eingeschlossen. Eingeschlossene Patientinnen und Patienten durften nur Metastasen des Zentralnervensystems haben, wenn diese behandelt waren und mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1) aufweisen.

Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIC oder Stadium IV) erhalten haben.

Es wurden 495 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 247 in den Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 248 in den Vemurafenib-Arm. Stratifizierungsfaktoren waren dabei die geografische Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland und andere) und der Grad der Metastasierung (IIIC + M1a + M1b / M1c) zu Studienbeginn.

Die Behandlung erfolgte im Wesentlichen gemäß den Fachinformationen. Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, zur Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod behandelt. Die in der Studie vorgesehenen Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und UEs.

Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Brückenarm ist zwischen den Studien COLUMBUS und coBRIM für die herangezogenen Datenschnitte hinreichend vergleichbar.

Abweichende Behandlung mit Vemurafenib

Im Brückenarm der Studie COLUMBUS war abweichend von den Vorgaben der Fachinformation unter bestimmten Bedingungen eine Reeskalation der Vemurafenib-Dosis erlaubt.

Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht abschätzen, wie viele Patientinnen und Patienten davon betroffen waren. Diese Möglichkeit der Reeskalation mit Vemurafenib bestand in der Studie coBRIM nicht. Des Weiteren wurden in der Studie COLUMBUS abweichend von den Vorgaben der Fachinformation 17,8 % der Patientinnen und Patienten auch nach Progression weiter mit Vemurafenib behandelt. In der Studie coBRIM erfolgte die Behandlung gemäß Fachinformation bis zur Progression. Die mediane Behandlungsdauer im Vemurafenib-Arm ist zwischen den Studien COLUMBUS und coBRIM allerdings vergleichbar. Da die Studie coBRIM verblindet durchgeführt wurde, erfolgte die Behandlung im Brückenarm im Unterschied zur Studie COLUMBUS nicht mit einer Vemurafenib-Monotherapie, sondern mit Vemurafenib + Placebo.

Folgetherapien

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Progression eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, ist im Brückenarm der Studie COLUMBUS mit 62,3 % etwas höher als im Brückenarm der Studie coBRIM mit 50,4 %. Aufgrund der zumindest teilweise zeitgleichen Studiendurchführung standen den Patientinnen und Patienten in beiden Studien jedoch ähnliche Optionen für die Folgetherapien zur Verfügung und die Art der verabreichten Folgetherapien war in beiden Studien überwiegend vergleichbar.

Ähnlichkeit der Patientenpopulationen

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwischen den Brückenarmen der Studien größtenteils vergleichbar. Ein Unterschied zeigt sich jedoch beim Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert zu Studienbeginn, der im Stadium IV als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben diskutiert wird. Im Brückenarm der Studie coBRIM haben ca. 15 % mehr Patientinnen und Patienten einen erhöhten LDH-Wert zu Studienbeginn als im Brückenarm der Studie COLUMBUS.

Bezüglich der Vorbehandlung in der adjuvanten Situation, die in beiden Studien erlaubt war, zeigen sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Brückenarmen. Im Brückenarm der Studie COLUMBUS haben ca. 15 % mehr Patientinnen und Patienten eine adjuvante Vortherapie erhalten als im Brückenarm der Studie coBRIM. Eine Vortherapie mit einem BRAF/MEK-Inhibitor (MEK: Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase), die sich auf eine nachfolgende Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums mit einem BRAF/MEK-Inhibitor auswirken würde, war in beiden Studien ausgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten dazu vor, ob andere vorherige adjuvante Therapien einen Einfluss auf eine nachfolgende Therapie für das fortgeschrittene Stadium haben.

Zusammenfassung

Bei der Prüfung der Ähnlichkeit der beiden Studien zeigen sich Unterschiede bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Studiendurchführung. Diese Unterschiede führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme verworfen werden muss. Auf

Endpunktebene liegen für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund unterschiedlicher Erhebungs- bzw. Nachbeobachtungsstrategien zwischen den Studien allerdings keine verwertbaren Daten vor.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens jeweils als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor.

Da auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur eine Studie vorliegt und weder die Homogenität noch die Konsistenz (keine direkt vergleichende Studie) geprüft werden kann, haben die adjustierten indirekten Vergleiche eine maximal geringe Ergebnissicherheit. Daher können in der vorliegenden Situation maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Encorafenib + Binimetinib und Vemurafenib + Cobimetinib. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30]) und Gesundheitszustand (gemessen anhand der visuellen Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions [EQ-5D VAS])

Für die Endpunkte Symptomatik und Gesundheitszustand liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür ist die unterschiedliche Erhebung der Endpunkte in den Studien, deren Auswirkung auf die Ergebnisse unklar ist. Daher sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür ist die unterschiedliche Erhebung des Endpunkts in den Studien, deren Auswirkung auf die Ergebnisse unklar ist. Daher sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür sind Unterschiede in der Nachbeobachtung sowie im Studiendesign, für die unklar bleibt wie sie sich auf die Ergebnisse auswirken. Daher sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Ergebnisse zu Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten

Zu Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Die vom pU für einen adjustierten indirekten Vergleich herangezogenen Studien sind nicht geeignet einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib abzuleiten.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für Fragestellung 1 ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Somit gibt es für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Fragestellung 2 liegen keine relevanten Daten vor. Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ist ein Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib.

Tabelle 3: Encorafenib + Binimetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.

c: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin

BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (im Folgenden Encorafenib + Binimetinib) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer Rapidly-accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B(BRAF)-V600-Mutation.

Für die vorliegende Bewertung ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Encorafenib + Binimetinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib
2	vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^b

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
b: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin
BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abweichend von den Vorgaben des G-BA wählt der pU für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet (Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation) unabhängig vom Vorbehandlungsstatus Vemurafenib + Cobimetinib als zweckmäßige Vergleichstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.1).

Die vorliegende Bewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie für die beiden Fragestellungen anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Encorafenib + Binimetinib (Stand zum 15.07.2018)

- bibliografische Recherche zu Encorafenib + Binimetinib (letzte Suche am 15.08.2018)
- Suche in Studienregistern zu Encorafenib + Binimetinib (letzte Suche am 16.08.2018)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 15.08.2018)
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.08.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Encorafenib + Binimetinib (letzte Suche am 04.10.2018)
- Suche in Studienregistern zu Vemurafenib + Cobimetinib (letzte Suche am 08.10.2018)

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert 2 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich auf Basis von RCTs. Für den vom pU vorgelegten indirekten Vergleich (siehe Abschnitt 2.3.1.1) wurden durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine zusätzlichen relevanten Studien identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Vemurafenib mit jeweils einer Studie auf jeder Seite des indirekten Vergleichs vor. Der pU begründet die Wahl des Brückenkomparators Vemurafenib damit, dass er im relevanten Anwendungsgebiet nur 1 RCT mit Encorafenib + Binimetinib identifiziert hat und in dieser RCT Vemurafenib als Vergleichstherapie eingesetzt wurde. Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU kommt daher für einen adjustierten indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkomparator ausschließlich Vemurafenib als Brückenkomparator infrage. In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie mit Encorafenib + Binimetinib			
CMEK162B2301 (COLUMBUS ^b)	ja	nein	ja
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib			
GO28141 (coBRIM ^b)	nein	nein	ja

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung stimmt mit dem des pU überein. Der indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

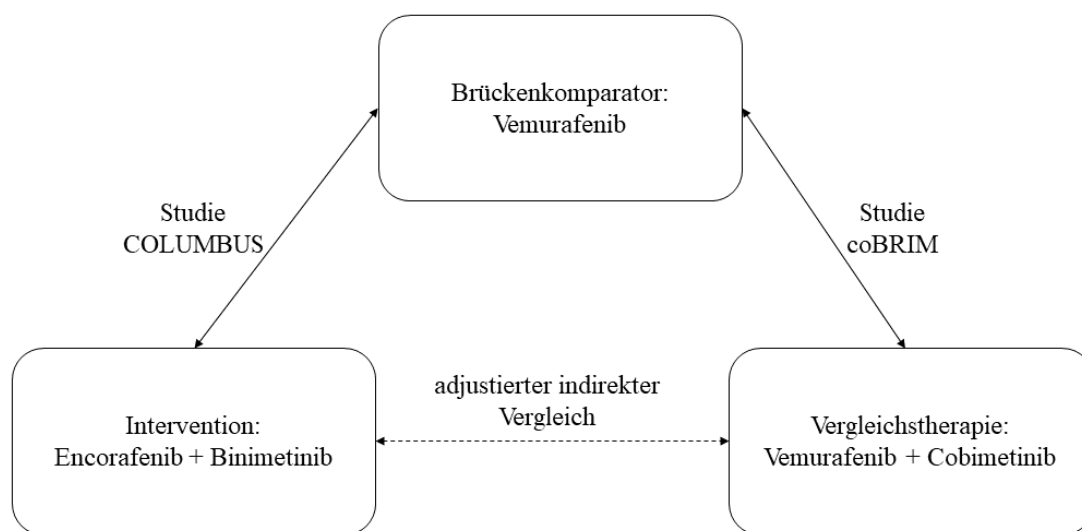


Abbildung 1 Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Encorafenib + Binimetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib (Fragestellung 1, nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

Für die vorliegende Fragestellung 1 ist nur die Teilpopulation der nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten relevant. In die Studie COLUMBUS konnten prinzipiell auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die mit einer Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation vorbehandelt waren. Eine solche Vorbehandlung haben aber insgesamt nur etwa 4 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhalten. Daher kann die Gesamtpopulation der

Studie COLUMBUS zur Beantwortung der Fragestellung 1 herangezogen werden. In die Studie coBRIM wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die noch keine Vorbehandlung des nicht resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit einer BRAF-V600-Mutation erhalten hatten.

Abschnitt 2.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Encorafenib + Binimetinib						
COLUMBUS (Part 1 ^b)	RCT, offen, parallel	erwachsene (≥ 18 Jahre) Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation; Stadium IIIB, IIIC oder IV ^c ; ECOG-PS 0 oder 1; therapienaiv ^d oder mit Progression während oder nach einer Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom	Encorafenib (450 mg) + Binimetinib (N = 192) Vemurafenib (N = 191) Encorafenib (300 mg) (N = 194) ^e	molekulares Prä-Screening: innerhalb 14 Tage vor Screening Screening: innerhalb 21 Tage vor Therapiebeginn Behandlung bis: Progression, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes, Rückzug der Einwilligungserklärung, vorzeitigem Studienende, Lost to Follow-up oder Tod Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	162 Zentren in Argentinien, Australien, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Japan, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Schweiz, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Tschechische Republik, Türkei, UK, Ungarn, USA 11/2013–laufend	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib						
coBRIM	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene (≥ 18 Jahre) Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation; Stadium IIIC oder IV ^c ECOG-PS 0 oder 1; therapienaiv ^d	Cobimetinib + Vemurafenib (N = 247) Placebo + Vemurafenib (N = 248)	Screening: innerhalb 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlung bis: Progression, Tod, Auf- treten unzumutbarer Toxizität oder Rück- nahme der Einwilligungs- erklärung Beobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod	133 Zentren in 19 Ländern in Australien und Neuseeland, Europa, Israel, Nordamerika, Russland 01/2013–laufend Datenschnitte: ▪ 1. Datenschnitt: 09.05.2014 ^g ▪ 2. Datenschnitt: 19.09.2014 ^h ▪ 3. Datenschnitt: 16.01.2015 ⁱ ▪ 4. Datenschnitt: 28.08.2015 ^j	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

- a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
- b: Part 2 (Encorafenib [300 mg] + Binimetinib vs. Encorafenib [300 mg]) ist aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosis von Encorafenib im Kombinationsarm für die Bewertung nicht relevant und wird daher nicht dargestellt. Die Bezeichnung Part 1 entfällt in allen folgenden Tabellen.
- c: gemäß AJCC-Klassifikation von 2009 (7. Edition) [3]
- d: Gemäß den Einschlusskriterien der Studien durften die Patienten nicht mit einer systemischen Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms vorbehandelt sein, mit der Ausnahme der Möglichkeit einer Vorbehandlung mit einer Erstlinien-Immuntherapie in der Studie COLUMBUS. Eine vorherige Therapie in der adjuvanten Situation (Therapielinie vor dem fortgeschrittenen Stadium) einschließlich einer Immuntherapie war in beiden Studien erlaubt.
- e: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.
- f: Die Interimsanalyse zum Gesamtüberleben erfolgte nach dem Erreichen von 232 Todesfällen. Die finale Auswertung zum Gesamtüberleben steht noch aus und soll nach 309 Todesfällen erfolgen.
- g: finale Analyse zum Endpunkt PFS (geplant nach ungefähr 206 Ereignissen) sowie Interimsanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben
- h: zusätzliche Sicherheitsanalyse auf Anfrage der FDA
- i: zusätzliche Wirksamkeitsanalyse auf Anfrage der EMA
- j: Finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben (Amendment 5 des Protokolls vom 24.02.2015): geplant nach Erreichen von 250 Todesfällen, durchgeführt nach 255 tatsächlich eingetretenen Todesfällen; ursprünglich war geplant, eine Interimsanalyse nach Erreichen von 256 Todesfällen und die finale Analyse nach Erreichen von 385 Todesfällen durchzuführen.
- AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EMA: European Medicines Agency; FDA: Food and Drug Administration; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Studie mit Encorafenib + Binimetinib		
COLUMBUS	Tag 1–28: Encorafenib 450 mg 1-mal/Tag, oral + Binimetinib 45 mg 2-mal/Tag im Abstand von ca. 12 h, oral	Tag 1–28: Vemurafenib 960 mg 2-mal/Tag, oral
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren bei beiden Wirkstoffen erlaubt^a ▪ bei Therapieabbruch von Binimetinib konnte Encorafenib als Monotherapie weitergeführt werden, bei Therapieabbruch von Encorafenib musste auch Binimetinib abgesetzt werden ▪ Dosisreduktionen unter 50 mg 1-mal/Tag für Encorafenib bzw. unter 15 mg für Binimetinib 2-mal/Tag waren nicht erlaubt 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren erlaubt^a ▪ eine Dosisreduktion unter 480 mg 2-mal/Tag war nicht erlaubt
	<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht mehr als eine Therapielinie in der Vorbehandlung mit Immuntherapie^b für das fortgeschrittene Melanom (eine frühere Behandlung in der adjuvanten Situation war erlaubt) ▪ keine Vorbehandlung mit einem BRAF- und / oder MEK-Inhibitor ▪ keine vorherige systemische Chemotherapie, ausgedehnte Strahlentherapie oder experimentelle Therapie (mit Ausnahme einer Immuntherapie) für das fortgeschrittene Melanom ▪ keine große Operation oder Bestrahlung ≤ 3 Wochen vor der 1. Studienmedikation <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiemetika zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, sowie prophylaktische Antiemetika (z. B. Dexamethason 8 mg, Prochlorperazin, Metoclopramid), Schmerzmittel, Antidiarrhoika und Dermatologika nach Bedarf <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere Antikrebstherapien (inklusive Chemotherapie, biologische Therapie, Strahlentherapie und Operationen) ▪ bei palliativer und stereotaktischer Strahlentherapie sollte die Behandlung für mindestens 5 Halbwertszeiten des jeweiligen Wirkstoffs unterbrochen werden ▪ starke CYP3A4-Inhibitoren 	

(Fortsetzung)

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

Studie	Intervention / Vergleichstherapie	Brückenkompator
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib		
coBRIM	Tag 1–21: Cobimetinib 60 mg 1 mal/Tag, oral + Vemurafenib 960 mg 2 mal/Tag, oral Tag 22–28: Vemurafenib 960 mg 2 mal/Tag, oral	Tag 1–21: Vemurafenib 960 mg 2-mal/Tag, oral + Placebo für Cobimetinib Tag 22–28: Vemurafenib 960 mg 2-mal/Tag, oral
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen oder -verzögerungen aufgrund von Unverträglichkeit waren bei beiden Wirkstoffen erlaubt^c. ▪ Dosisreduktionen unter 480 mg Vemurafenib 2-mal/Tag oder unter 20 mg Cobimetinib 1-mal/Tag waren nicht erlaubt. 		
Vorbehandlung^d: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Vorbehandlung mit systemischen Krebstherapien (frühere Behandlung in der adjuvanten Situation einschließlich einer Immuntherapie war erlaubt) ▪ keine Vorbehandlung mit einem RAF-Inhibitor oder einem MEK-Inhibitor 		
Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Antiemetika und Antidiarrhoika durften nicht prophylaktisch vor der ersten Gabe der Studienmedikation gegeben werden, bei späteren Gaben waren diese jedoch erlaubt. Eine Erhaltungstherapie durfte fortgeführt werden. ▪ Schmerzmedikamente durften gemäß lokaler Praxis gegeben werden 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapien zur Behandlung von fortgeschrittenem Melanom einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder andere Prüfpräparate ▪ palliative Radiotherapie innerhalb 14 Tage vor Gabe der Studienmedikation ▪ Johanniskraut 		
a: Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen (siehe Abschnitt 2.6.5.1). b: Die Immuntherapie musste 6 Wochen vor Randomisierung beendet sein. c: In der Studie coBRIM war bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz eine Fortsetzung der Behandlung mit der anderen Substanz möglich. Eine einmal reduzierte Dosis durfte nicht wieder erhöht werden. d: vorherige Behandlung der fortgeschrittenen Erkrankung (Stadium IIIC und IV) (B)RAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma (– Isoform B); CYP: Cytochrom P450; MEK: Mitogen-activated extracellular Signal-regulated Kinase; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Studiendesign

COLUMBUS (Studie mit Encorafenib + Binimetinib)

Bei der Studie COLUMBUS handelt es sich um eine 2-teilige Studie; relevant für die vorliegende Nutzenbewertung ist Part 1 der Studie, Part 2 ist aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosis von Encorafenib im Kombinationsarm für die Bewertung nicht

relevant und wird im Folgenden nicht mehr betrachtet. Part 1 der Studie COLUMBUS ist eine randomisierte, offene, multizentrische, aktiv kontrollierte, 3-armige Parallelgruppenstudie. Relevant für die vorliegende Bewertung sind der Encorafenib + Binimetinib-Arm und der Vemurafenib-Arm der Studie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIB, IIIC oder IV gemäß der 7. Edition der American-Joint-Committee-on-Cancer[AJCC]-Klassifikation [3]) und einer nachgewiesenen BRAF-V600-Mutation eingeschlossen.

Seit Januar 2017 ist die 8. Edition der AJCC-Klassifikation publiziert, mit der sich die Einteilung innerhalb der Stadien, nicht jedoch der Übergang von Stadium III zu IV, geändert hat [4]. Da etwa 95 % der Patientinnen und Patienten in der Studie COLUMBUS im Stadium IV der Erkrankung waren, ergäben sich durch die neue Klassifikation jedoch keine relevanten Änderungen für die Einteilung der Krankheitsstadien.

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten durften nur Metastasen des Zentralnervensystems haben, wenn diese behandelt waren (siehe Abschnitt 2.6.5.1) und mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1) aufweisen. Daten für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 liegen somit nicht vor.

Die Patientinnen und Patienten durften eine Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation erhalten haben. Eine solche Therapie haben aber nur 4 % der Patientinnen und Patienten erhalten. Nicht erlaubt war jedoch eine Vorbehandlung mit einer systemischen Chemotherapie, einer ausgedehnten Strahlentherapie oder mit einer anderen experimentellen Therapie als mit einer Immuntherapie. Eine frühere Behandlung in der adjuvanten Situation war erlaubt. Die Vorbehandlung mit BRAF- oder Mitogen-activated-extracellular-signal-regulated-Kinase(MEK)-Inhibitoren war generell nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 192 Patientinnen und Patienten in den Encorafenib + Binimetinib-Arm und 191 in den Vemurafenib-Arm der Studie randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Grad der Metastasierung (IIIB + IIIC + M1a + M1b / M1c) und ECOG-PS (0 / 1). Erstlinien-Immuntherapie (ja / nein) wurde mit Amendment 2 zum Studienprotokoll (nach der Randomisierung von 2 Patientinnen bzw. Patienten) als Stratifizierungsfaktor hinzugefügt und der BRAF-Mutationsstatus (V600E / V600K) gestrichen.

Die BRAF-Mutation wurde in der Studie COLUMBUS mit dem BioMerieux THxID BRAF Diagnostic Test nachgewiesen.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden relevanten Studienarmen erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema in Zyklen von jeweils 28 Tagen. Die in der Studie COLUMBUS vorgesehenen toxizitätsbedingten Dosisanpassungen entsprachen dabei nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen [5-7] (siehe Abschnitt 2.6.5.1). Unter

anderem bestand z. B. unter bestimmten Bedingungen die Möglichkeit einer Reeskalation der Dosis von Encorafenib oder Vemurafenib, obwohl dies in den Fachinformationen nicht beschrieben ist [5,7]. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der von den von den Vorgaben der Fachinformation abweichenden Dosisanpassungen betroffen war, lässt sich aus den Studienunterlagen nicht abschätzen (siehe Abschnitt 2.6.5.1).

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Progression, zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizität, zur Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes, zum Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up, vorzeitigem Studienende oder Tod behandelt. Unter bestimmten Bedingungen war nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes auch eine Weiterbehandlung von Patientinnen und Patienten nach Progression erlaubt. Für den Vemurafenib-Arm entspricht die Möglichkeit der Weiterbehandlung nach Progression nicht den Vorgaben der Fachinformation [7], dies betraf 17,8 % der Patientinnen und Patienten. Es wurde jedoch nicht angegeben wie lange diese Patientinnen und Patienten über einen Progress hinaus behandelt wurden.

Bezüglich der Folgetherapien nach Progression gab es keine Einschränkungen. Ein Wechsel der Behandlung der Patientinnen und Patienten im Vemurafenib-Arm auf Encorafenib + Binimetinib war nicht erlaubt.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs). Die finale Analyse zum Gesamtüberleben steht noch aus.

coBRIM (Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib)

Die Studie coBRIM ist eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Vemurafenib in Kombination mit Cobimetinib mit Vemurafenib + Placebo.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch gesichertem nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom (Stadium IIIC oder IV gemäß der 7. Edition der AJCC-Klassifikation [3]) und nachgewiesener BRAF-V600-Mutation eingeschlossen.

Seit Januar 2017 ist, wie oben beschrieben, die 8. Edition der AJCC-Klassifikation publiziert [4]. In der Studie coBRIM war ebenfalls ein Großteil der Patientinnen und Patienten (mehr als 90 %) im Stadium IV der Erkrankung, sodass sich auch hier durch die neue Klassifikation keine relevanten Änderungen für die Einteilung der Krankheitsstadien ergäben.

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten durften nur behandelte Metastasen des Zentralnervensystems haben (siehe Abschnitt 2.6.5.1) und mussten einen guten Allgemeinzustand (entsprechend einem ECOG-PS von 0 oder 1) aufweisen. Somit liegen keine Daten für Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 1 vor.

Die Patientinnen und Patienten durften keine vorangegangene systemische Krebstherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms (Stadium IIIC oder Stadium IV) erhalten haben. Eine vorherige adjuvante Therapie einschließlich einer Immuntherapie war jedoch erlaubt.

Es wurden 495 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 247 in den Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 248 in den Vemurafenib + Placeboarm. Stratifizierungsfaktoren waren dabei die geografische Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland und andere) und der Grad der Metastasierung (IIIC + M1a + M1b / M1c) zu Studienbeginn.

Die BRAF-Mutation wurde in der Studie coBRIM mit dem Cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test nachgewiesen.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenem Schema in Zyklen von jeweils 28 Tagen. Die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe Cobimetinib und Vemurafenib wurden ohne relevante Abweichungen von der Fachinformation verabreicht. Die in der Studie vorgesehenen Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen [7,8]. Es erscheint jedoch unwahrscheinlich, dass die Abweichung die Studienergebnisse wesentlich beeinflusst hat, da jeweils nur wenige Patientinnen und Patienten betroffen waren (für eine ausführliche Begründung siehe [9]).

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zur Krankheitsprogression, zum Auftreten inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder bis zum Tod behandelt. Ein Therapiewechsel der Patientinnen und Patienten im Vemurafenib + Placeboarm auf Vemurafenib + Cobimetinib war nicht erlaubt. Alle Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit, nach einer Krankheitsprogression eine andere Therapie zu beginnen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Die Studie wird fortgesetzt, bis alle Patientinnen und Patienten entweder ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, verstorben sind oder aus der Beobachtung herausfallen (Loss to Follow-up) oder bis die Studie vom Sponsor beendet wird. Die finale Analyse zum Gesamtüberleben wurde dennoch bereits durchgeführt.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
Studie mit Encorafenib + Binimetinib	
COLUMBUS	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 12 Wochen bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie ^a
Morbidität	
Symptomatik (gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)	30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^b
Gesundheitszustand (gemessen mit EQ-5D VAS)	30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^b
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)	30 Tage nach letzter Dosis der Studienmedikation ^b
Nebenwirkungen	
UEs / SUEs	bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib	
coBRIM	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 12 Wochen bis zum Tod
Morbidität	
Symptomatik (gemessen mit den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)	4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Gesundheitszustand (gemessen mit EQ-5D VAS)	4 und 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30)	4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
UE / SUE	bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Therapie, je nachdem was zuerst eintrat

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

<p>a: Die Studie COLUMBUS wird nach der finalen Analyse zum Gesamtüberleben (nach 309 Todesfällen) beendet.</p> <p>b: Bei Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation aus anderen Gründen als Tod, Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Progression (beurteilt durch das verblindete unabhängige Review-Komitee) abgebrochen haben, sollte der Endpunkt in der Studie COLUMBUS weiterhin alle 8 Wochen innerhalb der ersten 24 Monate bzw. danach alle 12 Wochen bis zur Progression, zum Rückzug der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up oder Tod beobachtet werden. In den Studienunterlagen finden sich widersprüchliche Angaben dazu, ob dies auch für Patientinnen und Patienten galt, die in der Zwischenzeit eine neue antineoplastische Therapie begonnen haben.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>

In beiden Studien war die Nachbeobachtung für den Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod (in der Studie COLUMBUS bzw. bis Lost to Follow-up, Rückzug der Einwilligungserklärung oder Beendigung der Studie) geplant.

In der Studie COLUMBUS erfolgte die Nachbeobachtung zu den Endpunkten zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogene Lebensqualität bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Endpunkte zu Nebenwirkungen wurden ebenfalls bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation nachbeobachtet.

In der Studie coBRIM erfolgte die Nachbeobachtung zu den Endpunkten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls bis 4 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation. Für den Endpunkt Gesundheitszustand sollte die Nachbeobachtung bis 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation erfolgen. Im Unterschied zur Studie COLUMBUS wurden Endpunkte zu Nebenwirkungen bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer nachfolgenden antineoplastischen Folgetherapie nachbeobachtet, je nachdem was zuerst eintrat (siehe Abschnitt 2.3.1.3).

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 bzw. 30 Tage, für den Gesundheitszustand in der Studie coBRIM zuzüglich 12 Wochen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Vorliegende und für den indirekten Vergleich herangezogene Datenschnitte

Für den für die Nutzenbewertung relevanten Part 1 der Studie COLUMBUS wurden bisher 2 Datenschnitte, für die Studie coBRIM 5 Datenschnitte durchgeführt. Nachfolgende Tabelle 9

zeigt eine Übersicht über die Datenschnitte und die zu den Datenschnitten berichteten Endpunkte.

Tabelle 9: Übersicht über die Datenschnitte und vorliegenden Endpunkte, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten)

	COLUMBUS		coBRIM				
	19.05.2016	07.11.2017	09.05.2014	19.09.2014	16.01.2015	28.08.2015	30.09.2015
Gesamtüberleben	–	●	(●) ^a	–	(●) ^a	●	–
Morbidität	(●) ^a	●	(●) ^a	–	●	–	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität	(●) ^a	●	(●) ^a	–	●	–	–
Nebenwirkungen	(●) ^a	●	(●) ^a	●	–	–	(●) ^b
<p>a: Die Angaben zu diesem Datenschnitt werden in Modul 4 A des Dossiers des pU nicht dargestellt und nicht für den indirekten Vergleich herangezogen.</p> <p>b: Dieser Datenschnitt wird vom pU nicht dargestellt, mit der Begründung, dass im Nutzendossier zu Cobimetinib dazu keine Daten dargestellt wurden und dass im Addendum zur Nutzenbewertung von Cobimetinib keine Ereigniszeitanalysen vorlägen, die für den indirekten Vergleich berücksichtigt werden könnten. Abweichend von den Angaben des pU liegen im Addendum zur Nutzenbewertung von Cobimetinib Ereigniszeitanalysen für diesen Datenschnitt vor [10].</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>							

Der 1. Datenschnitt (19.05.2016) der Studie COLUMBUS war a priori geplant, sobald 145 Ereignisse zum Endpunkt PFS aufgetreten sind. Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Es wurde jedoch keine Auswertung zum Gesamtüberleben durchgeführt, da die für die erste Analyse des Gesamtüberlebens geplante Zahl an Ereignissen noch nicht eingetreten war.

Der 2. Datenschnitt (07.11.2017) der Studie COLUMBUS diente als Interimsauswertung zum Gesamtüberleben. Zunächst war diese Auswertung an die PFS-Auswertung für den (für diese Bewertung nicht relevanten) Part 2 der Studie gekoppelt. Zu diesem Zeitpunkt wurde mit 232 aufgetretenen Todesfällen gerechnet. Mit Amendment 5 zum Studienprotokoll wurde diese Kopplung jedoch aufgehoben, stattdessen sollte die Auswertung rein ereignisgesteuert (nach 232 Todesfällen) erfolgen. Zu diesem Datenschnitt liegen im Dossier Daten zu allen relevanten Endpunkten vor.

Die ersten 4 Datenschnitte der Studie coBRIM sind im Detail in der Nutzenbewertung zu Cobimetinib [9] beschrieben. Für die vorliegende Bewertung sind folgende Datenschnitte relevant:

Der 2. Datenschnitt (19.09.2014) wurde post hoc auf Anfrage der Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) durchgeführt und umfasst lediglich Daten zu Nebenwirkungen.

Der 3. Datenschnitt (16.01.2015) erfolgte post hoc auf Anfrage der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Zu diesem Datenschnitt liegen Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Der 4. Datenschnitt (28.08.2015) stellt die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben dar, die mit dem Amendment 5 zum Studienprotokoll vom 24.02.2015 eingeführt wurde.

Aus der Studie COLUMBUS werden für den indirekten Vergleich die Daten vom Datenschnitt vom 07.11.2017 herangezogen, da zu diesem Datenschnitt die Auswertung zum Gesamtüberleben geplant war und Daten zu allen relevanten Endpunkten vorliegen.

Aus der Studie coBRIM werden für den indirekten Vergleich für das Gesamtüberleben die Daten des finalen Datenschnitts (28.05.2015) herangezogen. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität werden für die Studie coBRIM die Daten vom Datenschnitt vom 16.01.2015 herangezogen. Zu diesem Datenschnitt ist die mediane Behandlungsdauer im Brückenarm hinreichend vergleichbar zur Studie COLUMBUS. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen werden die Ergebnisse vom Datenschnitt vom 19.09.2014 herangezogen, da diese zum Datenschnitt vom 16.01.2015 nicht vorliegen, die mediane Beobachtungs- und Behandlungsdauer im Brückenarm jedoch trotzdem zwischen den Studien vergleichbar sind. Zum 5. Datenschnitt (30.09.2015) der Studie coBRIM wurden ebenfalls Daten zu Nebenwirkungen ausgewertet. Abweichend von den Angaben des pU liegen im Addendum zur Nutzenbewertung von Cobimetinib [10] Ereigniszeitanalysen dafür vor, jedoch wird dieser Datenschnitt nicht für den indirekten Vergleich herangezogen, da die Angaben zur medianen Behandlungsdauer zum früheren Datenschnitt (19.09.2014) vergleichbarer zur Studie COLUMBUS sind.

Studienpopulation

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie Charakteristika Kategorie	COLUMBUS		coBRIM	
	Encorafenib	Vemurafenib	Vemurafenib	Vemurafenib
	+		+	+
	Binimetinib		Cobimetinib	Placebo
	N ^a = 192	N ^a = 191	N ^a = 247	N ^a = 248
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (14)	55 (14)	55 (14)	55 (14)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	42 / 58	41 / 59	44 / 56
ECOG Performance Status zu Studienbeginn, n (%)				
0	136 (71)	140 (73)	184 (76)	164 (67)
1	56 (29)	51 (27)	58 (24)	80 (33)
2	0	0	1 (0)	0
Ethnie, n (%)				
weiß / kaukasisch / europäische Abstammung	181 (94)	166 (87)	227 (92)	235 (95)
andere	9 (5) ^b	13 (7) ^b	4 (2)	4 (2)
unbekannt	2 (1)	12 (6)	16 (6)	9 (4)
BRAF-Mutationsstatus, n (%)				
V600E	170 (89)	168 (88)	170 (69)	174 (70)
V600K	22 (12)	22 (12)	24 (10)	32 (13)
V600E und V600K	0	1 (1)	k. A.	k. A.
unbekannt ^c	0	0	53 (21)	42 (17)
Grad der Metastasierung beim Screening, n (%)				
M0	9 (5)	11 (6) ^d	21 (9)	13 (5)
M1a	26 (14)	24 (13)	40 (16)	40 (16)
M1b	34 (18)	31 (16)	40 (16)	42 (17)
M1c	123 (64)	125 (65)	146 (59)	153 (62)
Stadium der Erkrankung beim Screening ^e , n (%)				
Stadium IIIB	0	1 (1)	k. A. ^f	k. A. ^f
Stadium IIIC	9 (5)	10 (5)	21 (9)	13 (5)
Stadium IV	183 (95) ^d	180 (94) ^d	226 (91) ^d	235 (95) ^d
(behandelte) Hirnmetastasen vor Behandlungsbeginn, n (%) ^g	10 (5) ^d	3 (2)	1 (0)	2 (1)
LDH-Wert zu Studienbeginn, n (%)				
erhöht	55 (29)	52 (27)	112 (45)	104 (42)
normal	137 (71)	139 (73)	130 (53)	138 (56)
unbekannt	0	0	5 (2)	6 (2)

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	COLUMBUS		coBRIM	
	Encorafenib + Binimetinib	Vemurafenib	Vemurafenib + Cobimetinib	Vemurafenib + Placebo
	N ^a = 192	N ^a = 191	N ^a = 247	N ^a = 248
Anzahl der involvierten Organe zu Baseline, n (%)				
1	47 (25)	45 (24)	k. A.	k. A.
2	58 (30)	59 (31)	k. A.	k. A.
3	45 (23)	42 (22)	k. A.	k. A.
> 3	42 (22)	45 (24)	k. A.	k. A.
Zeit seit Erstdiagnose (Monate), Median [Min; Max]	25 [1;454]	31 [2; 312]	28 [0; 421]	25 [0; 338]
vorangegangene adjuvante Immuntherapie, n (%)				
ja	49 (26) ^h	48 (25) ^h	24 (10) ⁱ	24 (10) ⁱ
nein	143 (74)	143 (75)	223 (90)	224 (90)
vorangegangene Erstlinien-Immuntherapie, n (%)				
ja	8 (4)	7 (4)	0 ^j	0 ^j
nein	184 (96)	184 (96)	0 ^j	0 ^j
Therapieabbruch, n (%) ^k	149 (78)	173 (91)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^l	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

<p>a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b: eigene Berechnung, setzt sich zusammen aus Asiaten, amerikanischen Ureinwohnern, anderen und den fehlenden Angaben</p> <p>c: Der BRAF-Mutationssubtyp wurde in der Studie coBRIM nicht bei allen Patientinnen und Patienten bestimmt. Das Vorliegen einer BRAF-Mutation war jedoch ein Einschlusskriterium.</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>e: gemäß AJCC-Klassifikation von 2009 (7. Edition) [3]</p> <p>f: Stadium IIIB war kein Einschlusskriterium in der Studie coBRIM.</p> <p>g: Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen wurden nur unter bestimmten Bedingungen in die Studien eingeschlossen, (siehe Abschnitt 2.6.5.1).</p> <p>h: umfasst die adjuvante Behandlung mit Ipilimumab und Interferon / Interleukinen; eine adjuvante Radiotherapie haben 8,9 % der Patientinnen und Patienten im Encorafenib + Binimetinib-Arm und 5,8 % im Vemurafenib-Arm erhalten (da Patientinnen und Patienten jedoch mehrere Therapiearten erhalten haben konnten, können die Zahlen nicht addiert werden)</p> <p>i: umfasst die adjuvante Behandlung mit Interferon, Radiotherapie nach Lymphadenektomie oder Immuntherapie beispielsweise Ipilimumab</p> <p>j: Patientinnen und Patienten, die eine systemische Vorbehandlung erhalten hatten, durften in der Studie coBRIM nicht eingeschlossen werden.</p> <p>k: COLUMBUS: Daten des Datenschnitts vom 07.11.2017, als Therapieabbruch wurde im Encorafenib + Binimetinib-Arm der Abbruch beider Wirkstoffe angesehen. coBRIM: Daten zum Therapieabbruch lagen nur zum 1. Datenschnitt vom 09.05.2014 vor (40 % im Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 58 % der Patientinnen und Patienten im Vemurafenib-Arm). Für spätere Datenschnitte waren keine Angaben verfügbar.</p> <p>l: coBRIM: Daten zum Studienabbruch lagen nur zum 1. Datenschnitt vom 09.05.2014 vor (19 % der Patientinnen und Patienten im Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 27 % im Vemurafenib + Placeboarm). Für spätere Datenschnitte waren keine Angaben verfügbar.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; LDH: Laktatdehydrogenase; Max: maximaler Wert; Min: minimaler Wert; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus</p>
--

Die Charakteristika der Patientinnen und Patienten sind zwischen den Armen der einzelnen Studien jeweils hinreichend ausgewogen.

In der Studie COLUMBUS waren die Patientinnen und Patienten im Mittel ca. 56 Jahre alt, überwiegend weiß, kaukasisch oder europäischer Abstammung, die Mehrheit war männlich und ca. 70 % zeigten einen ECOG-PS von 0. Bei knapp 90 % der Patientinnen und Patienten lag eine BRAF-V600E-Mutation vor. Das Stadium der Erkrankung wurde nach der 7. Edition der AJCC-Klassifikation bestimmt. Es befanden sich mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten im Stadium IV und der Grad der Metastasierung war bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten M1c. Es wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit behandelten Hirnmetastasen eingeschlossen. Eine Vorbehandlung mit einer Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation war in der Studie COLUMBUS erlaubt, es wurden jedoch nur ca. 4 % mit einer Erstlinien-Immuntherapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Ein Ungleichgewicht zwischen den Armen zeigt sich bei den Therapieabbrüchen. Es brachen mehr Patientinnen und Patienten im

Vemurafenib-Arm als im Encorafenib + Binimetinib-Arm die Therapie ab. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war die Progression der Erkrankung (51,6 % aller Patientinnen und Patienten im Encorafenib + Binimetinib-Arm und 57,1 % im Vemurafenib-Arm). Zum Studienabbruch liegen keine Angaben vor.

In der Studie coBRIM waren die Patientinnen und Patienten im Mittel 55 Jahre alt, überwiegend weiß, kaukasisch oder europäischer Abstammung, die Mehrheit war männlich und ca. 70 % zeigten einen ECOG-PS von 0. Bei ca. 70 % der Patientinnen und Patienten lag eine BRAF-V600E-Mutation vor, bei knapp 20 % wurde der genaue Mutationssubtyp nicht bestimmt, das Vorliegen einer BRAF-V600-Mutation war jedoch ein Einschlusskriterium. Das Stadium der Erkrankung wurde nach der 7. Edition der AJCC-Klassifikation bestimmt. Mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten befanden sich im Stadium IV und der Grad der Metastasierung war bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten M1c. Es wurden nur wenige Patientinnen und Patienten mit behandelten Hirnmetastasen eingeschlossen. Eine Vorbehandlung mit einer Erstlinien-Immuntherapie war in der Studie coBRIM nicht erlaubt. Daten zu Therapie- und Studienabbrüchen liegen nur für den 1. Datenschnitt aber nicht für spätere Datenschnitte vor. Der häufigste Grund für einen Therapieabbruch war auch hier die Progression der Erkrankung (24 % aller Patientinnen und Patienten im Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 47 % im Vemurafenib + Placeboarm).

Die Brückenarme der beiden Studien sind ebenfalls größtenteils vergleichbar, es zeigen sich jedoch Unterschiede bei den Merkmalen Laktatdehydrogenase(LDH)-Wert zu Studienbeginn und vorherige adjuvante Immuntherapie. Diese werden bei der Ähnlichkeit der Studien (Abschnitt 2.3.1.3) näher diskutiert. Aufgrund der fehlenden Angaben in der Studie coBRIM zu den späteren für diese Bewertung relevanten Datenschnitten ist unklar, ob sich die Anzahl der Therapieabbrüche im Brückenarm zwischen den Studien unterscheidet.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 11 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Encorafenib + Binimetinib	Vemurafenib
Dauer Studienphase	bzw.	bzw.
Endpunktkategorie	Vemurafenib + Cobimetinib	Vemurafenib + Placebo
Studie mit Encorafenib + Binimetinib		
COLUMBUS	N = 192	N = 191
Behandlungsdauer [Monate]		
<u>Datenschnitt: 07.11.2017</u>		
Encorafenib + Binimetinib		
Median [Min; Max]	11,8 [0,1; 44,3] ^a	–
Mittelwert (SD)	17,5 (13,4) ^a	–
Vemurafenib (in Monotherapie)		
Median [Min; Max]	–	6,0 [0,2; 42,3] ^{a, b}
Mittelwert (SD)	–	10,0 (10,7) ^{a, b}
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
<u>Datenschnitt: 07.11.2017</u>		
Median [Min; Max]	30,0 [0,8; 45,5]	15,8 [0,0; 45,1]
Mittelwert (SD)	25,5 (13,0)	20,3 (13,2)
Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen		
<u>Datenschnitt: 07.11.2017</u>		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

Studie	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib	Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib		
coBRIM	N = 247	N = 248
Behandlungsdauer [Monate]		
<u>Datenschnitt: 19.09.2014</u>		
Vemurafenib + Cobimetinib		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Vemurafenib (im Kombinationsarm)		
Median [Min; Max]	9,2 [0,3; 18,5] ^{a, c}	–
Cobimetinib (im Kombinationsarm)		
Median [Min; Max]	8,8 [0,1; 18,5] ^{a, c}	–
Vemurafenib (im Vergleichsarm)		
Median [Min; Max]	–	5,7 [0,2; 17,0] ^{a, c}
Placebo (im Vergleichsarm)		
Median [Min; Max]	–	5,7 [0,2; 16,9] ^{a, c}
<u>Datenschnitt: 16.01.2015</u>		
Vemurafenib + Cobimetinib		
Median [Min; Max]	k. A.	k. A.
Vemurafenib (im Kombinationsarm)		
Median [95 %-KI]	9,2 [8,4; 11,0]	–
Cobimetinib (im Kombinationsarm)		
Median [95 %-KI]	9,0 [8,1; 10,2]	–
Vemurafenib (im Vergleichsarm)		
Median [95 %-KI]	–	5,8 [5,5; 7,4]
Placebo (im Vergleichsarm)		
Median [Min; Max]	–	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
<u>Datenschnitt: 16.01.2015</u>		
Median [Min, Max]	14,9 [1,4; 22,5]	13,6 [0,5; 24,8]
<u>Datenschnitt: 28.08.2015</u>		
Median [Min, Max]	k. A.	k. A.
Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen	keine Angaben für die Datenschnitte zum 16.01.2015 bzw. 19.09.2014	

(Fortsetzung)

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

a: Umrechnung von Angaben in Wochen (COLUMBUS) bzw. Tagen (coBRIM) in Monate
b: Die Angaben für den Vemurafenib-Arm in der Studie COLUMBUS beruhen auf der Sicherheitspopulation (186 Patientinnen und Patienten) und nicht auf der ITT-Population.
c: Die Angaben aus der Studie coBRIM liegen nur für die Sicherheitspopulation (247 Patientinnen und Patienten im Vemurafenib + Cobimetinib-Arm und 246 Patientinnen und Patienten im Vemurafenib-Arm) und nicht für die ITT-Population vor.
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum;
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SD: Standardabweichung; vs.: versus

Für die Studie COLUMBUS unterscheidet sich zum relevanten Datenschnitt von 07.11.2017 die mittlere und mediane Behandlungsdauer zwischen den Behandlungsarmen. Patientinnen und Patienten im Encorafenib + Binimetinib-Arm wurden fast doppelt so lange behandelt wie Patientinnen und Patienten im Vemurafenib-Arm. Im Encorafenib + Binimetinib-Arm unterschied sich die Behandlungsdauer mit den einzelnen Wirkstoffen Encorafenib bzw. Binimetinib dabei nicht von der Behandlungsdauer mit der Kombination der Wirkstoffe. Die mittlere und mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben unterscheidet sich ebenfalls zwischen den Behandlungsarmen. Im Dossier liegen keine Angaben zu den Beobachtungsdauern anderer Endpunkte vor. Da die Nachbeobachtung sich an der Behandlungsdauer orientiert, ist davon auszugehen, dass sich die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen ebenfalls unterscheidet. Die Beobachtungsdauer für die UEs lässt sich dabei anhand der Angabe zur medianen Behandlungsdauer abschätzen, da UEs a priori definiert bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erhoben wurden. Unter der Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten die Nachbeobachtungsdauer von 30 Tagen nach der letzten Gabe der Studienmedikation ausgeschöpft haben, ergibt sich als Annäherung eine mediane Beobachtungsdauer von ungefähr 7 Monaten im Vemurafenib-Arm und 12,8 Monaten im Encorafenib + Binimetinib-Arm.

In der Studie coBRIM unterschied sich zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Datenschnitten die mediane Behandlungsdauer ebenfalls zwischen den Studienarmen. Es lagen keine Angaben zur medianen Behandlungsdauer mit beiden Substanzen (Vemurafenib + Cobimetinib bzw. Vemurafenib + Placebo) vor, sondern nur für die einzelnen Wirkstoffe. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben unterscheidet sich zum Datenschnitt vom 16.01.2015 nicht stark zwischen den Armen, zum Datenschnitt vom 28.08.2015 liegen keine Angaben vor. Zur Beobachtungsdauer anderer Endpunkte liegen keine Angaben vor. Da die Nachbeobachtung sich an der Behandlungsdauer orientiert, ist davon auszugehen, dass sich die Beobachtungsdauer für diese Endpunkte zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Die mediane Beobachtungsdauer für die UEs lässt sich dabei anhand der Angabe zur medianen Behandlungsdauer wie oben beschrieben mit ca. 6,7 Monaten im

Vemurafenib + Placeboarm und ca. 10 Monaten im Vemurafenib + Cobimetinib-Arm abschätzen.

2.3.1.3 Ähnlichkeit der Studien für den indirekten Vergleich

Aus den im vorherigen Abschnitt 2.3.1.2 beschriebenen Studiencharakteristika ergeben sich mehrere die Ähnlichkeit der Studien betreffende Aspekte. Diese werden im Folgenden ausführlicher diskutiert.

Ähnlichkeit der Studiendurchführung

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungsdauer im Brückenarm ist mit 6,0 Monaten in der Studie COLUMBUS und 5,7 bzw. 5,8 Monaten in der Studie coBRIM für die herangezogenen Datenschnitte vergleichbar. Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist im Brückenarm mit 15,8 Monaten in der Studie COLUMBUS und 13,6 Monaten in der Studie coBRIM zum Datenschnitt vom 16.01.2015 vergleichbar. Zum Datenschnitt vom 28.08.2015, der für den indirekten Vergleich des Gesamtüberlebens verwendet wird, liegen in der Studie coBRIM keine Angaben vor (Tabelle 11). Die geschätzte Beobachtungsdauer für die UEs ist im Brückenarm mit ca. 7 Monaten in der Studie COLUMBUS und ca. 6,7 Monaten in der Studie coBRIM zu den relevanten Datenschnitten ebenfalls vergleichbar.

Abweichende Behandlung mit Vemurafenib

Aus der Beschreibung des Studiendesigns und der Interventionscharakteristika geht hervor, dass im Brückenarm der Studie COLUMBUS abweichend von den Vorgaben der Fachinformation unter bestimmten Bedingungen eine Reeskalation der Vemurafenib-Dosis erlaubt war. Aus den Studienunterlagen lässt sich nicht abschätzen, wie viele Patientinnen und Patienten davon betroffen waren. Diese Möglichkeit der Reeskalation mit Vemurafenib bestand in der Studie coBRIM nicht. Des Weiteren wurden in der Studie COLUMBUS abweichend von den Vorgaben der Fachinformation 17,8 % der Patientinnen und Patienten auch nach Progression weiter mit Vemurafenib behandelt. In der Studie coBRIM erfolgte die Behandlung gemäß Fachinformation bis zur Progression. Die mediane Behandlungsdauer im Vemurafenib-Arm ist zwischen den Studien COLUMBUS und coBRIM allerdings vergleichbar (Tabelle 11). Da die Studie coBRIM verblindet durchgeführt wurde, erfolgte die Behandlung im Brückenarm im Unterschied zur Studie COLUMBUS nicht mit einer Vemurafenib-Monotherapie, sondern mit Vemurafenib + Placebo.

Folgetherapien

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Progression eine antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, ist im Brückenarm der Studie COLUMBUS mit 62,3 % etwas höher als im Brückenarm der Studie coBRIM mit 50,4 % [11] (Angaben zu Folgetherapien für die Studie coBRIM liegen nur für den Datenschnitt zum 28.08.2015 vor). Aufgrund der zumindest teilweise zeitgleichen Studiendurchführung standen den Patientinnen und Patienten in beiden Studien jedoch ähnliche Optionen für die Folgetherapien zur Verfügung und die Art

der verabreichten Folgetherapien war in beiden Studien überwiegend vergleichbar. Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten hat als Folgetherapie Immun-Checkpoint-Inhibitoren erhalten. Ein Ungleichgewicht zeigt sich hinsichtlich des Anteils der Patientinnen und Patienten, die eine Kombination aus einem BRAF- und einem MEK-Inhibitor als Folgetherapie erhalten haben.

Ähnlichkeit der Patientenpopulationen

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind zwischen den Brückenarmen der Studien größtenteils vergleichbar. Im Gegensatz zur Studie coBRIM konnten in der Studie COLUMBUS Patientinnen und Patienten schon ab Stadium IIIB eingeschlossen werden. Insgesamt befand sich jedoch nur 1 Patientin bzw. 1 Patient im Stadium IIIB, sodass dieser Unterschied in den Einschlusskriterien für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist. Eine Vorbehandlung mit einer Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation war nur in der Studie COLUMBUS erlaubt, es wurden jedoch nur ca. 4 % mit einer Erstlinien-Immuntherapie vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, sodass dieser Unterschied in den Einschlusskriterien für die Bewertung der Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) ebenfalls nicht relevant ist. Vergleichbar viele Patientinnen und Patienten sind jeweils im Stadium IV und zeigen einen Grad der Metastasierung von M1c. Ein Unterschied zeigt sich jedoch beim LDH-Wert zu Studienbeginn, der im Stadium IV als prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben diskutiert wird [4,12]. Im Brückenarm der Studie coBRIM haben ca. 15 % mehr Patientinnen und Patienten einen erhöhten LDH-Wert zu Studienbeginn als im Brückenarm der Studie COLUMBUS (Tabelle 10).

Bezüglich der Vorbehandlung in der adjuvanten Situation, die in beiden Studien erlaubt war, zeigen sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Brückenarmen. Im Brückenarm der Studie COLUMBUS haben ca. 15 % mehr Patientinnen und Patienten eine adjuvante Vortherapie erhalten als im Brückenarm der Studie coBRIM (Tabelle 10). Eine Vortherapie mit einem BRAF/MEK-Inhibitor, die sich auf eine nachfolgende Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums mit einem BRAF/MEK-Inhibitor auswirken würde, war in beiden Studien ausgeschlossen. Es liegen bisher keine Daten dazu vor, ob andere vorherige adjuvante Therapien einen Einfluss auf eine nachfolgende Therapie für das fortgeschrittene Stadium haben [12].

Zusammenfassung

Bei der Prüfung der Ähnlichkeit der beiden Studien zeigen sich Unterschiede bezüglich der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sowie der Studiendurchführung. Diese Unterschiede führen jedoch nicht dazu, dass die Ähnlichkeitsannahme verworfen werden muss. Auf Endpunktebene liegen für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen aufgrund unterschiedlicher Erhebungs- bzw. Nachbeobachtungsstrategien zwischen den Studien allerdings keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2).

2.3.1.4 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
Studie mit Encorafenib + Binimetinib							
COLUMBUS	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib							
coBRIM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Einschränkungen, die sich gegebenenfalls durch das offene Studiendesign der Studie COLUMBUS ergeben, sind in Abschnitt 2.3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des Fragebogens European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand gemessen mit der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^a)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^b)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ggf. spezifische UEs
Studie mit Encorafenib + Binimetinib								
COLUMBUS	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib								
coBRIM	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c	nein ^c
a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens b: gemessen mit den Funktionskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens c: keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien unterschiedliche Erhebungs- bzw. Nachbeobachtungsstrategien für die Endpunkte angewendet wurden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus								

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, indirekter Vergleich, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 ^{a)})	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 ^{b)})	SUEs	Abbruch wegen UEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Ggf. spezifische UEs
Studie mit Encorafenib + Binimetinib									
COLUMBUS	N	N	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Studie mit Vemurafenib + Cobimetinib									
coBRIM	N	N	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
<p>a: gemessen mit den Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens b: gemessen mit den Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens c: keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien unterschiedliche Erhebungs- bzw. Nachbeobachtungsstrategien für die Endpunkte angewendet wurden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>									

Sowohl für die Studie COLUMBUS als auch für die Studie coBRIM wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben mit niedrig bewertet. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen für den indirekten Vergleich keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). Abweichend sieht der pU die Daten zu diesen Endpunkten als für einen indirekten Vergleich geeignet an. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet er als hoch, das für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen als niedrig, bis auf den Endpunkt SUEs in Anhang 4-F zu Modul 4 A.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 enthalten die Ergebnisse zum Vergleich von Encorafenib + Binimetinib mit Vemurafenib, zum Vergleich von Vemurafenib + Cobimetinib mit Vemurafenib + Placebo sowie die Ergebnisse zu dem auf diesen Studien basierenden indirekten Vergleich von Encorafenib + Binimetinib mit Vemurafenib + Cobimetinib bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.2017)	192	33,6 [24,4; 39,2] 105 (54,7)	191	16,9 [14,0; 24,5] 127 (66,5)	0,61 [0,47; 0,79] < 0,001
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 28.08.2015)	247	22,3 [20,3; n. b.] 114 (46,2)	248	17,4 [15,0; 19,8] 141 (56,9)	0,70 [0,55; 0,90] 0,005
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren^c:					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib					0,87 [0,60; 1,24] k. A.
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)			keine verwertbaren Daten ^d		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)			keine verwertbaren Daten ^d		
Nebenwirkungen					
UEs					
SUEs					
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten ^d		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
ggf. spezifische UEs					

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

a: Cox-Proportional-Hazards-Modell
b: Log-Rank-Test
c: indirekter Vergleich nach Bucher [13]
d: keine verwertbaren Daten vorhanden, da in den Studien unterschiedliche Erhebungs- bzw. Nachbeobachtungsstrategien für die Endpunkte angewendet wurden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.5.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib			Vemurafenib bzw. Vemurafenib + Placebo			Gruppen- unterschied MD [95 %-KI]; p-Wert
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertun gszeitpunkt MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zum Auswertun gszeitpunkt MW (SE)	
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				keine verwertbaren Daten ^a			
a: Da in den Studien unterschiedliche Messstrategien zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte angewendet wurden, sind die Ergebnisse inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar. EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Da auf jeder Seite des indirekten Vergleichs nur 1 Studie vorliegt und weder die Homogenität noch die Konsistenz (keine direkt vergleichende Studie) geprüft werden kann, haben die adjustierten indirekten Vergleiche eine maximal geringe Ergebnissicherheit. Daher können auf Basis der verfügbaren Daten aus dem indirekten Vergleich maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich im adjustierten indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Encorafenib + Binimetinib und Vemurafenib +

Cobimetinib. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, und Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür ist die unterschiedliche Erhebung der Endpunkte in den Studien, deren Auswirkung auf die Ergebnisse unklar ist (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). Daher sind die Ergebnisse zu diesen Endpunkten inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht für den Endpunkt Symptomatik vom Vorgehen des pU ab, der die Daten in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt und einen Zusatznutzen für Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib basierend auf einem Vorteil bei den Symptomen Appetitverlust und Diarrhö ableitet.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand entspricht das Vorgehen im Ergebnis dem Vorgehen des pU, der für diesen Endpunkt keinen indirekten Vergleich durchführt, da er die Auswertungen in den Studien als nicht vergleichbar ansieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Daten vor. Grund dafür ist die unterschiedliche Erhebung des Endpunkts in den Studien, deren Auswirkung auf die Ergebnisse unklar ist (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). Daher sind die Ergebnisse zu diesem Endpunkt inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt und einen Zusatznutzen für Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib basierend auf einem Vorteil für die Funktionsskalen Rollenfunktionsfähigkeit und emotionale Funktion ableitet.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bezüglich der Endpunkte zu den Nebenwirkungen bestehen Unterschiede zwischen den Studien. In der Studie COLUMBUS wurden UEs bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet, unabhängig davon, ob in der Zeit eine Folgetherapie begonnen wurde. In der Studie coBRIM erfolgte die Nachbeobachtung von UEs bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis zu Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was zuerst eintrat. Angaben zu UEs, die nach dem Ende der Behandlung aufgetreten sind, anhand derer sich der Einfluss von Nachfolgetherapien auf die Ergebnisse zu den UEs abschätzen ließe, liegen nicht vor. Des Weiteren wurden in der Studie COLUMBUS abweichend von den Vorgaben der Fachinformation 17,8 % der Patientinnen und Patienten auch nach Progression weiter mit Vemurafenib behandelt, während in der Studie coBRIM die Behandlung gemäß Fachinformation bis zur Progression erfolgte. Zudem wurde die Studie coBRIM verblindet, die Studie COLUMBUS aber offen durchgeführt. Dieser Unterschied im Studiendesign könnte die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs maßgeblich beeinflussen. Insgesamt bleibt unklar, wie sich diese Unterschiede auf die Ergebnisse auswirken. Daher werden die Ergebnisse zu diesen Endpunkten für einen indirekten Vergleich als nicht verwertbar angesehen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2).

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Daten zu SUEs, Abbruch wegen UEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in den adjustierten indirekten Vergleich einschließt und für alle 3 Endpunkte einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib ableitet.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachtete Subgruppenmerkmale sind in Abschnitt 2.6.5.3.4 beschrieben. Subgruppenanalysen werden, abweichend vom pU, nur für den Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet, da nur für diesen verwertbare Daten für einen adjustierten indirekten Vergleich vorliegen.

Der pU stellt einzelne Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich dar, es ist jedoch nicht nachvollziehbar, wie diese ausgewählt wurden. Angaben zu Ergebnissen pro Subgruppe aus der Studie coBRIM liegen für die für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant erachteten Subgruppenmerkmale nicht vor. Daher können für die vorliegende Nutzenbewertung für die Subgruppen auch keine eigenen indirekten Vergleiche berechnet werden und diese nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib herangezogen werden (vgl. Abschnitt 2.6.5.3.4).

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [14].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene, Fragestellung 1 (nicht vorherbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Endpunktkategorie Endpunkt	Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	HR: 0,87 [0,60; 1,24] p-Wert: k. A.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)		
ggf. spezifische UEs		
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Da in den Studien unterschiedliche Erhebungs- bzw. Nachbeobachtungsstrategien für diese Endpunkte angewendet wurden, sind die Ergebnisse inhaltlich nicht vergleichbar und für einen indirekten Vergleich nicht verwertbar.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine verwertbaren Daten vor.	

In der Gesamtschau ergeben sich auf Basis des adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Vemurafenib weder positive noch negative Effekte von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib, da sich im indirekten Vergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt. Für die Endpunktkategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen jeweils keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor.

Zusammenfassend gibt es für nicht vorbehandelte erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber Vemurafenib + Cobimetinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf der Auswertung der Gesamtpopulation für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet unabhängig vom Vorbehandlungsstatus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Da er die Wirksamkeit der Therapie bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patientinnen und Patienten für vergleichbar hält, stellt der pU ergänzend das Ausmaß des Zusatznutzens getrennt für beide Teilpopulationen dar, um die formalen Anforderungen des G-BA zu erfüllen. Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten beschreibt der pU das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

COLUMBUS

Array BioPharma. 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38.

Array BioPharma. 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: study CMEK162B2301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Array BioPharma. 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: study CMEK162B2301; clinical study report addendum [unveröffentlicht]. 2018.

Array BioPharma. 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: study CMEK162B2301; clinical trial protocol [unveröffentlicht]. 2015.

Array BioPharma. COLUMBUS: 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; study CMEK162B2301; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2018.

Array BioPharma. Study comparing combination of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in BRAF mutant melanoma (COLUMBUS): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.03.2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01909453>.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS); a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial: supplement. Lancet Oncol 2018.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018.

Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2018; 19(5): 603-615.

Novartis Pharmaceuticals. Randomisierte, dreiarmlige, offene, multizentrische Phase III Studie zu LGX818 plus MEK162 und LGX818 Monotherapie im Vergleich zu Vemurafenib bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasierendem Melanom mit der BRAF V 600 Mutation: COLUMBUS [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 08.10.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00005232>.

Pierre Fabre Pharma. COLUMBUS: 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; study CMEK162B2301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

coBRIM

Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1248-1260.

Daud A, Gill J, Kamra S, Chen L, Ahuja A. Indirect treatment comparison of dabrafenib plus trametinib versus vemurafenib plus cobimetinib in previously untreated metastatic melanoma patients. *J Hematol Oncol* 2017; 10(1): 3.

De la Cruz-Merino L, Di Guardo L, Grob JJ, Venosa A, Larkin J, McArthur GA et al. Clinical features of serous retinopathy observed with cobimetinib in patients with BRAF-mutated melanoma treated in the randomized coBRIM study. *J Transl Med* 2017; 15(1): 146.

Dreno B, Ascierto PA, Atkinson V, Liskay G, Maio M, Mandala M et al. Health-related quality of life impact of cobimetinib in combination with vemurafenib in patients with advanced or metastatic BRAF(V600) mutation-positive melanoma. *Br J Cancer* 2018; 118(6): 777-784.

Dreno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol* 2017; 28(5): 1137-1144.

F. Hoffman-La Roche. A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAFv600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 14.08.2016 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003008-11/results>.

F. Hoffman-La Roche. A phase III, double-blind, placebo-controlled study of vemurafenib versus vemurafenib plus GDC-0973 in previously untreated BRAFv600-mutation positive patients with unresectable locally advanced or metastatic melanoma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 11.10.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003008-11.

Hoffmann-La Roche. Eine doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie zu Vemurafenib im Vergleich zu Vemurafenib plus GDC-0973 (Cobimetinib) bei bisher unbehandelten Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem BRAFV600-Mutation-positivem Melanom [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00004509>.

Hoffmann-La Roche. A study comparing vemurafenib versus vemurafenib plus cobimetinib in participants with metastatic melanoma (coBRIM): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2018 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689519>.

Hoffmann-La Roche. A study comparing vemurafenib versus vemurafenib plus cobimetinib in participants with metastatic melanoma (coBRIM): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.08.2018 [Zugriff: 11.10.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01689519>.

Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2014; 371(20): 1867-1876.

Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma: supplement N Engl J Med 2014; 371(20): 1867-1876.

Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma: supplemental material. N Engl J Med 2014; 371(20): 1867-1876.

Wongchenko MJ, Ribas A, Dréno B, Ascierto PA, McArthur GA, Gallo JD et al. Association of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression with treatment outcomes in patients with BRAF mutation-positive melanoma treated with vemurafenib or cobimetinib combined with vemurafenib. Pigment Cell Melanoma Res 2018; 31(4): 516-522.

2.4 Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Encorafenib + Binimetinib (Stand zum 15.07.2018)
- bibliografische Recherche zu Encorafenib + Binimetinib (letzte Suche am 15.08.2018)
- Suche in Studienregistern zu Encorafenib + Binimetinib (letzte Suche am 16.08.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Encorafenib + Binimetinib (letzte Suche am 04.10.2018)

Der pU legt keine Informationsbeschaffung zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes für vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) für einen indirekten Vergleich vor,

sondern nur zu der von ihm als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehenen Kombination aus Vemurafenib + Cobimetinib.

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU identifiziert dieselben 2 Studien für einen adjustierten indirekten Vergleich wie für die Fragestellung 1, da er der Aufteilung der Patientenpopulation nach Vorbehandlungsstatus nicht folgt. Er leitet den Zusatznutzen basierend auf der Gesamtpopulation der Studien COLUMBUS und coBRIM gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib ab, die der G-BA für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten bestimmt hat.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1). Für die vorliegende Fragestellung 2 ist nur die Teilpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten relevant. Unabhängig davon ob Vemurafenib + Cobimetinib für das vorliegende Anwendungsgebiet eine adäquate Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellen könnte, liegen in den vom pU für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien keine Daten für vorbehandelte Patientinnen und Patienten vor. In die Studie COLUMBUS konnten zwar prinzipiell vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, es hatten jedoch insgesamt nur ca. 4 % der Patientinnen und Patienten eine Erstlinien-Therapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation erhalten. In die Studie coBRIM wurden keine vorbehandelten Patientinnen und Patienten eingeschlossen.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier für Fragestellung 2 keine geeigneten Daten zum Vergleich von Encorafenib + Binimetinib mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib ist für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation damit nicht belegt.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da keine relevanten Daten für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 19 stellt zusammenfassend die Ergebnisse der Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Encorafenib + Binimetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.

c: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin

BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Vemurafenib + Cobimetinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Er begründet dies zum einen mit der Verfahrensgleichheit, da in früheren Nutzenbewertungsverfahren der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren durch den G-BA keine Aufteilung der Patientenpopulation nach Vorbehandlungsstatus vorgenommen wurde. Zum anderen führt er an, dass laut der aktuell gültigen S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms den BRAF/MEK-Inhibitoren ein höherer Stellenwert für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation beigemessen werde als den Immun-Checkpoint-Inhibitoren [12]. Damit weicht der pU von den Vorgaben des G-BA ab, der in Abhängigkeit vom Vorbehandlungsstatus unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt hat (siehe Tabelle 4).

Laut pU müssten bei einer Aufteilung des Anwendungsgebiets beide Teilpopulationen (nicht vorbehandelte bzw. vorbehandelte Patientinnen und Patienten) für eine Therapie mit BRAF/MEK-Inhibitoren infrage kommen. Eine direkt aufeinanderfolgende Behandlung mit verschiedenen BRAF/MEK-Inhibitoren werde jedoch nicht durchgeführt, da eine zielgerichtete Therapielinie aufgrund von Resistenzbildung beendet werde. Patientinnen und Patienten, die mit BRAF/MEK-Inhibitoren vorbehandelt sind, fielen demnach nicht ins Anwendungsgebiet. Für Patientinnen und Patienten, die mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren vorbehandelt sind, käme laut pU als Folgetherapie nur eine der zielgerichteten Therapien infrage, da auch Immun-Checkpoint-Inhibitoren nicht sequenziell angewendet würden.

Gemäß Leitlinien gibt es bisher keine Daten zur besten sequenziellen Therapie von BRAF/MEK-Inhibitoren und Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Für die Zweitlinie werden allgemein Wirkstoffe empfohlen, die nicht in der Erstlinie angewendet wurden und die nicht derselben Klasse angehören. Die zu den Immun-Checkpoint-Inhibitoren gehörenden Antikörper gegen den Programmed-Death-1(PD-1)-Rezeptor und gegen das zytotoxische T-Lymphozyten-Antigen (CTLA4) werden nicht als gleiche Klasse angesehen, da sie über verschiedene Rezeptoren wirken [12,15]. Demnach ist die Wahl für die Zweitlinientherapie individuell von der jeweiligen Erstlinienbehandlung abhängig. Zudem ist unklar ob die Wirksamkeit einer Therapie bei nicht vorbehandelten Patientinnen und Patienten auf vorbehandelte Patientinnen und Patienten übertragbar ist.

Für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation wird dem Vorgehen des pU daher nicht gefolgt. Die vorliegende Nutzenbewertung wird gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen

Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes in Abhängigkeit von der Vorbehandlung und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus vorgenommen. Dabei liegen im Dossier (unabhängig davon, ob die vom pU benannte zweckmäßige Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib eine geeignete Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen patientenindividuellen Therapie darstellen könnte) keine vergleichenden Daten für vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation vor, da in der Studie zur vom pU gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (coBRIM) keine vorbehandelten Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden.

Für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation wird dem Vorgehen des pU gefolgt und die Bewertung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib vorgenommen.

2.6.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation unabhängig vom Vorbehandlungsstatus gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (der pU wählt hier Vemurafenib + Cobimetinib). Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von RCTs erfolgen.

Der pU begründet die nicht vorgenommene Aufteilung der Patientenpopulation, wie in Abschnitt 2.6.1 ausführlich beschrieben, mit der aus seiner Sicht dafür fehlenden medizinischen Rationale und mit der sonst fehlenden Verfahrensgleichheit zu den Nutzenbewertungsverfahren der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Der G-BA hat in Abhängigkeit vom Vorbehandlungsstatus unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt. Daraus ergeben sich für die vorliegende Nutzenbewertung 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation
- Fragestellung 2: vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation

Einschlusskriterien

Die vom pU angeführten Einschlusskriterien für direkt vergleichende Studien sind weitgehend sachgerecht, da der pU angibt, Studien mit vorbehandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu einer patientenindividuellen Therapie in seiner Suche zu berücksichtigen, auch wenn er der Aufteilung der Patientenpopulation nicht folgt. Das Vorgehen des pU führt damit nicht zu einem Ausschluss von relevanten Studien. Für den indirekten Vergleich sind die vom pU angeführten Einschlusskriterien für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) adäquat. Da er jedoch der Aufteilung der Patientenpopulation nach Vorbehandlungsstatus nicht folgt, führt der pU eine patientenindividuelle Therapie als Vergleichstherapie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) nicht bei den Einschlusskriterien für den indirekten Vergleich mit an. Dies ist für Fragestellung 2 nicht sachgerecht.

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.6.5.3.2 zu finden.

2.6.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Der pU hat für Encorafenib + Binimetinib gemeinsame Recherchen für den direkten und indirekten Vergleich auf Basis von RCTs durchgeführt. Die Prüfung ist bereits im Abschnitt zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs enthalten. Dort genannte Aspekte, die auch für den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs relevant sind, werden im Folgenden nicht erneut kommentiert.

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate bibliografische Recherche zu Vemurafenib + Cobimetinib durchgeführt.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich auf Basis von RCT hat der pU eine separate Suche in Studienregistern zu Vemurafenib + Cobimetinib durchgeführt.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung zu Encorafenib + Binimetinib findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich. Die daraus resultierende Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools für den indirekten Vergleich ergab keine zusätzliche relevante Studie.

Die Informationsbeschaffung des pU zu Vemurafenib + Cobimetinib ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie für den adjustierten indirekten Vergleich identifiziert.

Die Informationsbeschaffung des pU für Fragestellung 2 ist identisch zu der für Fragestellung 1, da der pU der Aufteilung der Patientenpopulation und damit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht folgt. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Daher ist die Informationsbeschaffung des pU für Fragestellung 2 nicht relevant und wird nicht weiter kommentiert.

2.6.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Der pU identifiziert keine direkt vergleichende Studie für den Vergleich von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Indirekte Vergleiche

Wie in Abschnitt 2.6.1 und 2.6.2 beschrieben unterteilt der pU die Patientenpopulation nicht nach Vorbehandlungsstatus, sondern nimmt die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib vor.

Der pU zieht hierzu einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Vemurafenib heran und schließt in seinen Studienpool 2 RCTs ein.

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt.

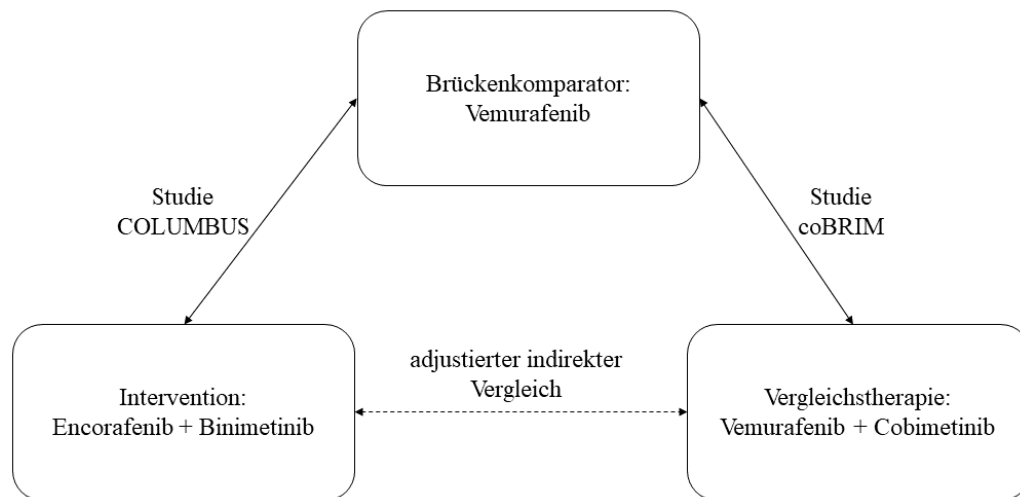


Abbildung 2: Studienpool für den indirekten Vergleich zwischen Encorafenib + Binimetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib

Auf der Interventionsseite schließt der pU die Zulassungsstudie COLUMBUS zum Vergleich von Encorafenib + Binimetinib mit Vemurafenib ein. Die Studie ist grundsätzlich für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib geeignet. Die in der Studie COLUMBUS vorgesehenen toxisitätsbedingten Dosisanpassungen entsprachen allerdings nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der von den von den Vorgaben der Fachinformation abweichenden Dosisanpassungen betroffen war, lässt sich aus den Studienunterlagen nicht abschätzen (siehe Abschnitt 2.6.5.1).

Auf der Komparatorseite identifiziert der pU die Studie coBRIM zum Vergleich von Vemurafenib + Cobimetinib mit Vemurafenib + Placebo. Die Studie entspricht den Ein- und Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung und ist für einen indirekten Vergleich gegenüber Encorafenib + Binimetinib geeignet. Auch die in der Studie coBRIM vorgesehenen toxisitätsbedingten Dosisanpassungen entsprachen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, deren Dosisreduktionen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation entsprachen, konnte ebenfalls nicht abschließend abgeleitet werden (für eine ausführliche Beschreibung siehe [9]).

Es wurden keine weiteren relevanten Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert (siehe Abschnitt 2.6.3.1). Die vorliegende Nutzenbewertung wird auf Basis des Studienpools des pU durchgeführt. Auf dieser Basis liegen jedoch nur Daten für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) und nicht für die Fragestellung 2 (vorbehandelte Patientinnen und Patienten) der Nutzenbewertung vor (siehe Abschnitt 2.6.1 und 2.6.2).

2.6.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

Im Dossier wurden keine direkt vergleichenden RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

2.6.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Folgenden werden, wenn nicht anders angegeben, nur die Ergebnisse zu Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten) kommentiert, da für Fragestellung 2 keine geeigneten Daten vorliegen.

2.6.5.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5, 4.3.2.1.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib einen adjustierten indirekten Vergleich vor. Der pU gibt an, die Beschreibung der eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des Consolidated-Standards-of-Reporting-Trials(CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14) vorzunehmen. Dieser Methodik wird gefolgt. Das Studiendesign der beiden eingeschlossenen Studien COLUMBUS und coBRIM ist im Dossier des pU nachvollziehbar beschrieben.

Eine ausführliche Beschreibung der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien findet sich in Abschnitt 2.3.1.1 der vorliegenden Bewertung.

Population

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2.1) eine Reihe von demografischen und krankheitsspezifischen Merkmalen zur Charakterisierung der Studienpopulationen. Die Angaben des pU zu den Patientencharakteristika der im adjustierten indirekten Vergleich berücksichtigten Studien sind weitgehend ausreichend. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind in Tabelle 10 nur diejenigen Patientencharakteristika dargestellt, die für die Bewertung von Bedeutung sind.

In beide Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation eingeschlossen.

In die Studie COLUMBUS konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die mit einer Erstlinien-Immuntherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation vorbehandelt waren. Nur ca. 4 % der Patientinnen und Patienten hatten jedoch eine solche Erstlinientherapie erhalten. Mit Amendment 3 des

Studienprotokolls wurde klargestellt, dass eine Vorbehandlung mit einer systemischen Chemotherapie nicht erlaubt, eine Chemotherapie im Rahmen der isolierten Extremitätenperfusion jedoch möglich war.

In die Studie coBRIM wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die noch keine vorangegangene Erstlinientherapie für das nicht resezierbare oder metastasierte Melanom erhalten hatten. Cobimetinib in Kombination mit Vemurafenib ist allerdings breiter zugelassen, und zwar für erwachsene Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation unabhängig davon, ob bereits eine Erstlinientherapie zur Behandlung der Erkrankung stattgefunden hat [8]. Demnach sind auf Basis der Studie coBRIM auf der Komparatorseite des indirekten Vergleichs keine Aussagen zu vorbehandelten Patientinnen und Patienten möglich.

Der pU betrachtet im vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich jeweils die Gesamtpopulation der Studien unabhängig vom Vorbehandlungsstatus. Diesem Vorgehen wird wie auch in Abschnitt 2.6.1 begründet nicht gefolgt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Daten der Gesamtpopulationen der Studien für die Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation) herangezogen, da der Anteil an vorbehandelten Patientinnen und Patienten in der Studie COLUMBUS < 5 % ist. Für die Teilpopulation der vorbehandelten Patientinnen und Patienten (Fragestellung 2) liegen keine vergleichenden Daten vor.

Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen wurden in beide Studien nur unter bestimmten Voraussetzungen eingeschlossen; beispielsweise wenn alle bekannten Läsionen mithilfe eines chirurgischen Eingriffs oder einer Strahlentherapie erfolgreich behandelt wurden und es keine Hinweise auf Krankheitsprogression für mindestens 4 Wochen (in der Studie COLUMBUS) bzw. 3 Wochen (in der Studie coBRIM) nach der Strahlentherapie oder Operation gab. In der Studie COLUMBUS durften die Patientinnen und Patienten zusätzlich seit mindestens 3 Wochen keine Kortikosteroidtherapie mehr erhalten. Insgesamt wiesen in den relevanten Behandlungsarmen der Studie COLUMBUS lediglich 3,4 % der Patientinnen und Patienten Hirnmetastasen zu Baseline auf, wobei diese bei 1 % nicht laut Protokollvorgaben behandelt waren. In der Studie coBRIM wiesen insgesamt lediglich 0,6 % der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn behandelte Hirnmetastasen auf. Somit ist zu der Population der Patientinnen und Patienten mit Hirnmetastasen auf Basis der vorliegenden Daten keine Aussage möglich.

Toxizitätsbedingte Dosisanpassungen

Die in der Studie COLUMBUS vorgenommenen toxizitätsbedingten Dosisanpassungen entsprechen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen [5-7]. Unter anderem bestand z. B. unter bestimmten Bedingungen die Möglichkeit einer Reeskalation der Dosis von Encorafenib oder Vemurafenib, obwohl dies in den Fachinformationen nicht beschrieben ist. Encorafenib konnte in der Studie auf eine minimale Dosis von 50 mg 1-mal/Tag reduziert

werden, Binimetinib auf 15 mg 2-mal/Tag. In den Fachinformationen werden jedoch Dosisreduktionen unter 100 mg/Tag für Encorafenib und 30 mg 2-mal/Tag für Binimetinib nicht empfohlen. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, der von den von den Vorgaben der Fachinformation abweichenden Dosisanpassungen betroffen war, lässt sich aus den Studienunterlagen nicht abschätzen. Es liegen lediglich Angaben zu Anteilen von Patientinnen und Patienten mit einer Dosisreduktion und zur mittleren Dosis vor, nicht jedoch zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die die minimale Dosis erhalten haben. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass ein maßgeblicher Anteil der Patientinnen und Patienten davon betroffen war.

Auch die in der Studie coBRIM vorgenommenen Toxizitätsbedingten Dosisanpassungen entsprechen nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformationen. Der Anteil der davon betroffenen Patientinnen und Patienten konnte ebenfalls nicht abschließend abgeleitet werden (für eine ausführliche Beschreibung siehe [9]).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.2.1) die Ergebnisse der Studien COLUMBUS und coBRIM als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Für die Studie COLUMBUS begründet er dies damit, dass die Studie weltweit unter Beteiligung 29 deutscher Zentren durchgeführt wurde. Die Studienpopulation bestand zu rund 90 % aus Teilnehmern kaukasischer Abstammung, 19,8 % der Patientinnen und Patienten im Encorafenib + Binimetinib-Arm sowie 24,6 % im Vemurafenib-Arm stammten aus Deutschland und der Versorgungsstandard der Länder, in denen die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in der Studie COLUMBUS behandelt wurden, sei mit dem in Deutschland vergleichbar. Die Studie bilde die laut Fachinformation relevante Zielpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ab. Zudem deckten die berichteten adjuvanten Therapien und Vortherapien im nicht resezierbaren oder metastasierten Stadium das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab und die BRAF/MEK-Inhibitor Kombinationstherapie entspreche dem aktuellen Therapiestandard gemäß der aktuellen S3-Leitlinie.

Für die Studie coBRIM führt der pU an, dass die Studie weltweit unter Beteiligung 19 deutscher Zentren durchgeführt wurde und die Studienpopulation zu über 90 % aus Teilnehmern kaukasischer Abstammung bestand. Die Studie bilde die laut Fachinformation relevante Zielpopulation erwachsener Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom ab. Zudem sei in der frühen Nutzenbewertung von Cobimetinib auf Basis der Studie coBRIM bereits ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet worden, weshalb eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben sei.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.6.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Er verweist dort auf die in Anhang 4-F zu Modul 4 A abgelegten Fragebogen. Es ist angemessen, die in diesen Fragebogen behandelten Aspekte zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials heranzuziehen.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.2.2, und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.1.3.1 sowie Anhang 4-F, des Dossiers. Detailinformation zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich ebenfalls in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Studie coBRIM sei auf die Bewertung von Cobimetinib [9] verwiesen.

Für die Studie COLUMBUS bewertet der pU das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial mit niedrig. Diese Einschätzung wird geteilt.

Auch das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie COLUMBUS wird vom pU mit niedrig beurteilt. Auch diese Einschätzung wird geteilt.

2.6.5.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.1.3) des Dossiers.

2.6.5.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen und Sensitivitätsanalysen

Der pU schließt genau 1 Studie zu Encorafenib + Binimetinib und genau 1 zu Vemurafenib + Cobimetinib für einen indirekten Vergleich über den Brückenkomparator Vemurafenib ein, sodass für keinen der verwendeten direkten Vergleiche eine Metaanalyse durchgeführt werden kann, wie auch der pU darlegt. Es ist deshalb keine Beschreibung einer Methodik zur Metaanalyse notwendig. Des Weiteren gibt der pU an, keine Sensitivitätsanalysen für den indirekten Vergleich durchgeführt zu haben.

Indirekte Vergleiche

Der pU beschreibt kurz die Berechnung der indirekten Vergleiche. Das verwendete Verfahren nach Bucher et al. [13] ist angebracht. Der pU gibt richtig an, dass sowohl eine Konsistenzprüfung von direkter und indirekter Evidenz als auch eine Homogenitätsprüfung nicht möglich waren. Die 3. durchzuführende Prüfung bezieht sich auf die Ähnlichkeitsannahme. Diese Ähnlichkeitsannahme setzt voraus, dass alle in den indirekten

Vergleich eingehenden Studien über alle Interventionen hinweg bezüglich möglicher Effektmodifikatoren vergleichbar sind [16]. Diese Annahme kann nicht mit statistischen Methoden untersucht werden. Sie sollte aber mit einer sorgfältigen Untersuchung der eingehenden Studien geprüft werden. Insbesondere, wenn Konsistenz- und Homogenitätsprüfung nicht möglich sind. Eine solche Prüfung führt der pU durch. Er hat dabei aber nicht alle Aspekte, die die Ähnlichkeit der Studien betreffen, berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.1.3).

Per se weisen Ergebnisse aus adjustierten, indirekten Vergleichen eine geringe Ergebnissicherheit auf. Ausschließlich Ergebnisse aus adjustierten indirekten Vergleichen mit einer besonders guten methodischen Qualität und einer ausreichenden Zahl an Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial können als mäßig Ergebnissicher angesehen werden. Die für eine Hochstufung notwendige Homogenitätsprüfung mehrerer Studien und die Konsistenzprüfung sind jedoch hier nicht möglich. Die adjustierten indirekten Vergleiche haben daher eine maximal geringe Ergebnissicherheit.

2.6.5.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Der pU führt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2.2) die von ihm betrachteten Endpunkte auf und begründet warum diese als patientenrelevant einzustufen sind.

Die abschließende Auswahl der relevanten Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird im Folgenden beschrieben.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. In der Studie COLUMBUS sowie in der Studie coBRIM war dieser definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Tod aufgrund jeglicher Ursache.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Das PFS war in der Studie COLUMBUS und in der Studie coBRIM definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der 1. Krankheitsprogression oder des Todes durch jegliche Ursache, je nachdem welches Ereignis früher eintrat. Der pU sieht den Endpunkt PFS als patientenrelevant an. Dem wird nicht gefolgt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde dabei mittels radiologischer Verfahren auf Basis der Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1) bestimmt [17]. Die Beurteilung der Progression erfolgt daher maßgeblich über bildgebende Verfahren und die Bestätigung durch eine Prüfärztin oder einen Prüfarzt und nicht über von der Patientin oder dem Patienten wahrnehmbare Symptomatik. In der vorliegenden Operationalisierung ist das PFS somit nicht

patientenrelevant. Der Endpunkt wird nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Das Tumoransprechen – operationalisiert als Gesamtansprechrates, Dauer des Ansprechens bzw. Zeit bis zum Ansprechen – ist laut pU ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt sowie ein bedeutsames Therapieziel in der Onkologie [18]. Im stark fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium sei das Tumoransprechen ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie [19-22]. Ein komplettes Tumoransprechen sei beim metastasierten Melanom zudem mit einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden [23].

Sowohl in der Studie COLUMBUS als auch in der Studie coBRIM wurde das Tumoransprechen mithilfe bildgebender Verfahren auf Basis der RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt [17]. Das Tumoransprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich als Surrogatparameter unklarer Validität eingestuft. Die vom pU zitierte Arbeit von Bedikian [23] ist nicht geeignet, die Validität des Tumoransprechens als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt nachzuweisen, da in der Arbeit lediglich eine Korrelation zwischen Ansprechrates und Gesamtüberleben auf Patientenebene beschrieben wird und nicht auf Ebene der Behandlungseffekte [24]. Zudem wurde das Gesamtüberleben als separater Endpunkt in den Studien erhoben. Der Endpunkt Tumoransprechen wird daher nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

- Symptomatik nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der in den Studien COLUMBUS und coBRIM eingesetzte krebsspezifische Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist validiert und wird für die Darstellung der Symptomskalen (Symptomskalen) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen) herangezogen [25].

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Die einzelnen Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus), die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird [26]. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten beim globalen Gesundheitszustand sowie den Funktionsskalen eine Verbesserung, bei den Symptomskalen jedoch eine Verschlechterung. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität und die Funktionsskalen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die Skala finanzielle Schwierigkeiten wird weder als Bestandteil der Symptomatik noch der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Als Operationalisierung wählt der pU eine Responderanalyse, die alle Patientinnen und Patienten einschließt, die eine klinisch relevante Verschlechterung zeigen. Dies wird als Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Punkte definiert. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

In der Studie COLUMBUS wurde der EORTC QLQ-C30 zum Screening, ab dem Zeitpunkt der Randomisierung alle 8 Wochen während der ersten 2 Jahre und anschließend alle 12 Wochen bis zum Therapieabbruch wegen Progression, Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Tod erhoben. Wurde die Studienmedikation aus anderen Gründen als Progression, Tod, Lost to Follow-up oder Rückzug der Einverständniserklärung abgebrochen, sollte der Endpunkt weiter nach obigem Schema bis zur Progression, zum Rückzug der Einverständniserklärung, Lost to Follow-up oder Tod erhoben werden. Zudem wurde der Fragebogen zum Behandlungsende und zum Sicherheits-Follow-up 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

In der Studie coBRIM wurde der EORTC QLQ-C30 zum Screening, zu Behandlungsbeginn und dann während der ersten 2 Monate alle 2 Wochen sowie anschließend alle 8 Wochen bis zur letzten Dosis der Studienmedikation erhoben. Zudem wurde der Fragebogen zum Behandlungsende und 4 Wochen nach Behandlungsende erhoben.

Im Vergleich wurde der EORTC QLQ-C30 in der Studie coBRIM gerade zu Studienbeginn in deutlich kürzeren Abständen als in der Studie COLUMBUS erhoben und in der Studie coBRIM war die Erhebung an die Behandlung geknüpft, während in der Studie COLUMBUS zumindest für einen Teil der Patientinnen und Patienten über das Behandlungsende hinaus erhoben wurde. Eine Verschlechterung kann daher in der Studie coBRIM systematisch bereits zu einem früheren Zeitpunkt erfasst werden als in der Studie COLUMBUS. Beispielsweise deuten die Ergebnisse der Studie coBRIM für den Endpunkt Diarrhö auch darauf hin, da sich bei Betrachtung der mittleren Änderung zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten bereits zum ersten Messzeitpunkt nach 2 Wochen eine mittlere Verschlechterung des Symptoms weit über das Responsekriterium von 10 Punkten hinaus zeigt [11]. Ob der Unterschied in der Erhebungsstrategie relevante Auswirkungen auf den Effekt im indirekten Vergleich hat, ist mangels Informationen zur Studie coBRIM nicht zu beurteilen.

Aufgrund der unterschiedlichen Erhebung des EORTC QLQ-C30 und deren unklaren Auswirkung auf die Ergebnisse werden, abweichend vom pU, die Ergebnisse zu diesem Endpunkt inhaltlich als nicht vergleichbar angesehen. Daher liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte in beiden Studien über die VAS des EQ-5D. Die VAS ermöglicht es Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand anhand einer Skala von 0 bis 100 einzustufen. Dabei steht 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand [27].

Die VAS des EQ-5D wurde in beiden Studien nach den für den EORTC QLQ-C30 beschriebenen Schemata erhoben. Wie für den Endpunkt Symptomatik beschrieben liegen keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor. Der pU stellt den indirekten Vergleich für diesen Endpunkt ebenfalls nicht dar, allerdings aufgrund des Vorliegens unterschiedlicher Auswertungen in den beiden Studien.

- ECOG-PS: nicht eingeschlossen

Bei dem ECOG-PS handelt es sich um ein globales Instrument zur Erfassung des physischen Status von Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung) bis 5 (Tod). Die Einstufung erfolgt dabei nicht durch die Patientin oder den Patienten selbst, sondern durch die behandelnde Person [28]. Der ECOG-PS wird daher in der vorliegenden Bewertung nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen. Zudem wurde der ECOG-PS nur in der Studie COLUMBUS und nicht in der Studie coBRIM erhoben. Der pU betrachtet den ECOG-PS als patientenrelevanten Endpunkt, führt aber keinen indirekten Vergleich durch, da dieser Endpunkt in der Studie coBRIM nicht erhoben wurde.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Wie bereits für den Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 neben generellen und krankheitsspezifischen Symptomen auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe oben). Als Operationalisierung wählt der pU die gleiche wie für den Endpunkt Symptomatik.

Wie unter dem Endpunkt Symptomatik beschrieben, liegen, abweichend von der Sicht des pU, auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten für einen indirekten Vergleich vor.

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Functional Assessment of Cancer Therapy – Melanoma (FACT-M): nicht eingeschlossen

Der FACT-M-Fragebogen besteht aus den 4 allgemeinen gesundheitsbezogenen Subskalen (physisches, soziales, emotionales und funktionales Wohlbefinden) des generischen Fragebogens Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G), einer Melanom-spezifischen Subskala und einer Subskala zur chirurgischen Melanombehandlung [29].

Da dieser Endpunkt nur in der Studie COLUMBUS und nicht in der Studie coBRIM erhoben wurde, kann der Endpunkt für den indirekten Vergleich nicht herangezogen werden und wird daher nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Auch der pU führt für diesen Endpunkt entsprechend keinen indirekten Vergleich durch.

Nebenwirkungen

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern legt der pU Ereigniszeitanalysen für den indirekten Vergleich für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen vor. Die Progression der Erkrankung wurde in beiden Studien nicht als UE gewertet. Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich adäquat.

Zwischen den Studien bestehen jedoch Unterschiede, die die Interpretierbarkeit der Endpunkte zu den Nebenwirkungen beeinflussen. In der Studie COLUMBUS wurden UEs bis 30 Tage nach Abbruch der Studienmedikation nachbeobachtet, unabhängig davon, ob in der Zeit eine Folgetherapie begonnen wurde. In der Studie coBRIM erfolgte die Nachbeobachtung von UEs bis 28 Tage nach Abbruch der Studienmedikation oder bis zu Beginn einer Folgetherapie, je nachdem was zuerst eintrat (Tabelle 8). Tatsächlich zeigen sich Unterschiede zu den Endpunkten zu den Nebenwirkungen zwischen den Brückenarmen der Studien, die durch die unterschiedliche Herangehensweise in der Nachbeobachtung bedingt sein könnten. Da in der Studie COLUMBUS im Vemurafenib-Arm bei allen Endpunkten zu den Nebenwirkungen höhere Raten beobachtet wurden als im Brückenarm der Studie coBRIM (siehe Tabelle 23 in Anhang B). Angaben zu UEs, die nach dem Ende der Behandlung aufgetreten sind, anhand derer sich der Einfluss von Nachfolgetherapien auf die Ergebnisse zu den UEs abschätzen ließe, liegen nicht vor. Zudem wurde die Studie coBRIM verblindet, die Studie COLUMBUS aber offen durchgeführt. Dieser Unterschied im Studiendesign könnte vor allem die Ergebnisse zum Endpunkt Abbruch wegen UEs maßgeblich beeinflussen. Des Weiteren wurden in der Studie COLUMBUS abweichend von den Vorgaben der Fachinformation 17,8 % der Patientinnen und Patienten auch nach Progression weiter mit Vemurafenib behandelt, wobei nicht angegeben wurde wie lange diese Patientinnen und Patienten über einen Progress hinaus behandelt wurden, während in der Studie coBRIM die Behandlung gemäß Fachinformation bis zur Progression erfolgte. Auch dies könnte das Auftreten von mehr Nebenwirkungen im Vemurafenib-Arm der Studie COLUMBUS erklären.

Zudem liegt für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen in mindestens 1 der Studien aus dem indirekten Vergleich aufgrund potenziell informativer Zensierung (siehe [9]) bzw. aufgrund des offenen Studiendesigns für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in der Studie COLUMBUS ein hohes endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial vor. In dieser Situation ist eine Effektschätzung für den indirekten Vergleich nicht ausreichend ergebnissicher.

Insgesamt kann anhand der vorliegenden Informationen und Daten der beiden Studien nicht abgeschätzt werden, inwieweit sich die beschriebenen Unterschiede auf die Ergebnisse der Endpunkte zu den Nebenwirkungen auswirken. In Anbetracht der sehr unsicheren Datenlage

des vom pU vorgelegten indirekten Vergleichs mit nur je 1 Studie auf den beiden Vergleichsseiten und des hohen Verzerrungspotenzials der Endpunkte werden, abweichend vom pU, die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen für einen indirekten Vergleich als nicht verwertbar angesehen.

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind.

- SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden
- Spezifische UEs: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der pU präsentiert Ergebnisse für den indirekten Vergleich für UEs von besonderem Interesse auf Basis einzelner Systemorganklassen (SOC) und bevorzugter Begriffe (PT). Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen legt er Ereigniszeitanalysen vor. Diese Auswertung wird für die Nutzenbewertung als grundsätzlich adäquat angesehen. Der pU gibt an sich bei der Auswahl an der Darstellung der UEs von besonderem Interesse sowie den häufigsten UEs (bei ≥ 20 % der Patientinnen und Patienten) aus der Studie coBRIM zu orientieren. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird auf die Auswahl spezifischer UEs verzichtet, da die Ergebnisse aller Endpunkte zu den Nebenwirkungen wie oben beschrieben für einen indirekten Vergleich als nicht verwertbar angesehen werden.

2.6.5.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.3.2 hinausgehenden Anmerkungen.

2.6.5.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Im Abschnitt 4.2.5.5 im Modul 4 A des Dossiers fehlt eine Beschreibung zur statistischen Methodik von Subgruppenanalysen im indirekten Vergleich. Der pU gibt lediglich an, Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich heranzuziehen, wenn sich über mehrere Endpunkte hinweg Hinweise auf Effektmodifikation zeigen. Allerdings werden an keiner Stelle Interaktions-p-Werte über den indirekten Vergleich hinweg angegeben. Auch sind die in Modul 5 vereinzelt dargestellten Subgruppen zum indirekten Vergleich nicht konsistent über mehrere Endpunkte hinweg zu den gleichen Subgruppenmerkmalen dargestellt. Es lässt sich daher nicht nachvollziehen, wie diese ausgewählt wurden. Insbesondere die Darstellung der Subgruppen zum Gesamtüberleben ausschließlich für das Merkmal ECOG-PS lässt sich auch nicht durch

die Interaktions-p-Werte der entsprechenden Subgruppenanalysen in den Einzelstudien erklären.

Um zu bestimmen, ob Subgruppen im indirekten Vergleich herangezogen werden, wäre eine Interaktionstestung angebracht, die die über einen indirekten Vergleich berechneten Effektschätzungen aus den betreffenden Subgruppen verwendet.

Subgruppenmerkmale

Für die Studie COLUMBUS untersucht der pU eine Vielzahl von Subgruppenmerkmalen, die für die Endpunkte PFS und Gesamtüberleben a priori definiert waren. Zudem führt er eine Reihe von Subgruppenanalysen post hoc für das Dossier für die Studie COLUMBUS durch. Für die Studie coBRIM beschreibt der pU, dass im Rahmen des Nutzendossiers zu Cobimetinib keine relevanten Effektmodifikationen identifiziert wurden [11]. Die Auswahl des pU der im indirekten Vergleich dargestellten Subgruppenmerkmale ist, wie im Abschnitt zur Methodik beschrieben, nicht nachvollziehbar.

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind Subgruppenanalysen für den adjustierten indirekten Vergleich relevant. Abweichend vom pU werden solche nur für den Endpunkt Gesamtüberleben betrachtet, da nur für diesen Endpunkt verwertbare Daten für den indirekten Vergleich vorliegen und damit zur Ableitung beispielsweise eines Zusatznutzens über einen indirekten Vergleich in Betracht kämen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1).

Von den vom pU dargestellten Subgruppenmerkmalen werden für die vorliegende Nutzenbewertung Folgende als relevant erachtet:

- Grad der Metastasierung (IIIB + IIIC + IV M1a + IV M1b / IV M1c)
- BRAF-Mutationsstatus (V600E / V600K)
- Alter (< 65 / ≥ 65)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- Baseline-LDH (normal / erhöht)
- Region (Nordamerika / Europa / Australien, Neuseeland, andere)

Die Merkmale Grad der Metastasierung und Baseline-LDH werden zur Beschreibung der Krankheitsschwere herangezogen. Die Einteilung für das Subgruppenmerkmal Grad der Metastasierung erfolgte in beiden Studien nach der 7. Edition der AJCC-Klassifikation von 2009 [3].

Der BRAF-Mutationsstatus stellt ein potenziell relevantes Subgruppenmerkmal dar. Der genaue BRAF-Mutationssubtyp wurde in der Studie coBRIM jedoch nur bei ca. 80 % der Patientinnen und Patienten bestimmt. Subgruppenanalysen zum BRAF-Mutationsstatus werden daher als nicht aussagekräftig eingeschätzt.

Der ECOG-PS bildet in der vom pU gewählten Operationalisierung von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität, wie vor der Erkrankung) bzw. 1 (Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, gehfähig, leichte körperliche Arbeit möglich) den Schweregrad der Erkrankung nicht umfänglich ab [28]. Auf die Untersuchung dieses Subgruppenmerkmals wird daher verzichtet.

2.6.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib herangezogen.

2.6.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib herangezogen.

2.6.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.6.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU führt als Hauptgründe dafür, dass er den Zusatznutzen unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib ableitet, die fehlende medizinische Rationale für die Aufteilung der Patientenpopulation und die sonst fehlende Verfahrensgleichheit zu den Nutzenbewertungsverfahren der anderen BRAF/MEK-Inhibitoren an.

Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt abweichend vom Vorgehen des pU getrennt für nicht vorbehandelte und vorbehandelte Patientinnen und Patienten gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zur Begründung siehe Abschnitt 2.6.1).

Der pU zieht für die Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Vemurafenib + Cobimetinib einen adjustierten indirekten Vergleich über den Brückenkompator Vemurafenib heran und gibt an die Ergebnisse des direkten Vergleichs von Encorafenib + Binimetinib versus Vemurafenib unterstützend hinzuzuziehen. Die von ihm in den indirekten Vergleich eingeschlossenen RCTs COLUMBUS und coBRIM ordnet der pU der Evidenzstufe Ib zu und stuft das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig ein. Die Studien hätten somit eine hohe Aussagesicherheit. Alle herangezogenen Endpunkte seien valide, patientenrelevant und in beiden Studien vergleichbar erhoben.

Der pU argumentiert weiterhin, dass die Studiendaten der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien repräsentativ für den deutschen Versorgungsalltag von Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation seien und die Aussagekraft der einzelnen Daten hoch sei. Indirekte Vergleiche wären generell mit einer gewissen Unsicherheit behaftet, sodass die Ergebnissicherheit mitunter herabgestuft werden müsste. Der vorgelegte indirekte Vergleich habe jedoch eine hohe Güte aufgrund der sehr hohen Ähnlichkeit der Studien COLUMBUS und coBRIM sowie der Tatsache, dass Daten für alle Endpunktkategorien vorlägen. Insgesamt könne aus der vorhandenen Beleglage somit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mit Hinblick auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird dem pU gefolgt. Bezüglich der Einschätzung der Validität, Patientenrelevanz und Vergleichbarkeit der erhobenen Endpunkte wird dem pU nur teilweise gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). Abweichend vom pU erfolgt keine Bewertung des Verzerrungspotenzials zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, da die Ergebnisse für einen indirekten Vergleich als nicht verwertbar angesehen werden.

Der Einschätzung des pU zur Eignung der Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs wird bedingt gefolgt. Abweichend vom pU wird die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs als gering angesehen (siehe Abschnitt 2.6.5.3.1). Aus dem vorgelegten indirekten Vergleich lassen sich daher maximal Anhaltspunkte ableiten.

2.6.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

In der Gesamtschau leitet der pU aus dem indirekten Vergleich basierend auf den Gesamtpopulationen der Studien COLUMBUS und coBRIM unabhängig vom Vorbehandlungsstatus für Encorafenib + Binimetinib zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Vemurafenib + Cobimetinib ab. Der pU basiert seine Einschätzung auf einen beträchtlichen Zusatznutzen bei der Krankheitssymptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), einen geringen Zusatznutzen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und einen beträchtlichen Zusatznutzen bei Endpunkten zu Nebenwirkungen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben leitet der pU keinen Zusatznutzen ab.

Zusätzlich gibt der pU an, dass in der Studie COLUMBUS nur ein vernachlässigbar geringer Prozentsatz und in der Studie coBRIM keine im Rahmen einer Erstlinie vorbehandelten Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, sodass keine separate Auswertung

bezüglich einer vorbehandelten Patientengruppe erfolgen konnte. Der pU geht jedoch von einer vergleichbaren Wirksamkeit der Therapie bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patientinnen und Patienten aus. Um die formalen Anforderungen des G-BA zu erfüllen, gibt der pU daher das Ausmaß des Zusatznutzens ergänzend getrennt für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten als beträchtlich und für vorbehandelte Patientinnen und Patienten als nicht quantifizierbar (mindestens beträchtlich) an.

Abweichend vom Vorgehen des pU wird die Patientenpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung nach Vorbehandlungsstatus unterteilt und die Bewertung gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgenommen (siehe Abschnitt 2.6.1).

Zudem ergeben sich in der vorliegenden Nutzenbewertung Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz und Interpretierbarkeit der Ergebnisse (siehe Abschnitt 2.6.5.3.2). In der vorliegenden Datensituation, in der sich zum einen kein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt und in der keine geeigneten Daten zu den anderen Endpunktkategorien vorliegen, wird kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Die detaillierte Bewertung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib im Vergleich zu Vemurafenib + Cobimetinib, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, ist in den Abschnitten 2.3.3 und 2.5 dargestellt.

2.6.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.6.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage des adjustierten indirekten Vergleichs mit dem Fehlen direkt vergleichender Studien von Encorafenib + Binimetinib mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der Begründung des pU wird gefolgt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Encorafenib + Binimetinib herangezogen.

2.6.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.6.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.6.5.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das maligne Melanom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib (im Folgenden Encorafenib + Binimetinib) charakterisiert er korrekt gemäß Fachinformation [5] als Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA ergibt sich eine Aufteilung der Zielpopulation in die folgenden 2 Gruppen:

- Gruppe 1 – nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten – und
- Gruppe 2 – vorbehandelte Patientinnen und Patienten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein therapeutischer Bedarf bei der Behandlung des fortgeschrittenen beziehungsweise metastasierten Melanoms, da für viele Patientinnen und Patienten mit den bisher verfügbaren BRAF/MEK-Inhibitoren-Kombinationen kein langanhaltendes Therapieansprechen zu erreichen ist.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei seiner Berechnung auf Dossierbewertungen zu Dabrafenib und Trametinib [30,31] zum gleichen Anwendungsgebiet. Darin wurde die in den entsprechenden Dossiers angegebene Anzahl von 1758 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) als eine plausible Untergrenze bewertet.

Um das Verhältnis der vorbehandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu den nicht vorbehandelten zu ermitteln, zieht der pU eine Auswertung des Registers ADOREG durch IQVIA [32] heran. Die Initiatoren dieses Registers sind die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) und die ONKODATAMED GmbH [33]. Das Teilregister malignes Melanom soll laut der Auswertung [32] Krankenaktendaten von 50 Hautkrebszentren oder Praxen erheben und somit ca. ein Drittel bis die Hälfte aller Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Melanom in Deutschland abdecken. Die Teilnahme der Zentren und Praxen ist freiwillig. Zum Auswertungszeitpunkt waren Daten zu 3822 Melanom-Fällen vorhanden. Davon erhielten 298 Patientinnen und Patienten eine BRAF/MEK-Kombinationstherapie (Vemurafenib + Cobimetinib bzw. Dabrafenib + Trametinib) oder eine Dabrafenib- oder Vemurafenib-Monotherapie im Zeitraum August 2016 bis Juli 2018. Von diesen wiederum

waren 118 Patientinnen und Patienten vorbehandelt, was einem Anteil von 39,6 % entspricht [32]. Als vorbehandelt galten Patientinnen und Patienten, wenn sie eine palliative Behandlung entweder mit Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab oder Nivolumab + Ipilimumab erhalten haben.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist nachvollziehbar. Die Aufteilung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet. Auf folgenden Aspekte wird eingegangen:

- Mit 298 Patientinnen und Patienten mit einer BRAF/MEK-Kombinationstherapie oder einer Dabrafenib- oder Vemurafenib-Monotherapie im einem Zeitraum von August 2016 bis Juli 2018 steht für die Auswertung des Registers nur eine geringe Fallzahl zur Verfügung.
- Der pU definiert eine Vorbehandlung als eine vorherige Behandlung mit Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab oder Nivolumab + Ipilimumab. Jedoch ist eine Vorbehandlung auch mit anderen Wirkstoffen möglich.
- Das Vorgehen in der Auswertung [32] besteht darin, zunächst Patientinnen und Patienten mit einer BRAF/MEK-Therapie zu identifizieren und dann nach der Vorbehandlung zu unterteilen. Es ist möglich, dass nicht alle Patienten, die für eine BRAF/MEK-Therapie infrage kommen eine solche erhalten. Sinnvoller wäre zunächst die Zielpopulation (Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation) zu einem Zeitpunkt zu identifizieren und dann nach der Vorbehandlung zu unterteilen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und die 5-Jahres-Prävalenz des malignen Melanoms in den nächsten Jahren zunehmen. Des Weiteren nimmt er an, dass sich der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten mit BRAF-V600-Mutation im Zeitverlauf nicht ändern wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Encorafenib + Binimetinib zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation festgelegt:

- für nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten:
 - Vemurafenib + Cobimetinib oder
 - Dabrafenib + Trametinib,
- für vorbehandelte Patientinnen und Patienten:
 - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin).

Im Rahmen der patientenindividuellen Therapie für vorbehandelte Patientinnen und Patienten stellt der pU die Monotherapien Nivolumab, Pembrolizumab, Vemurafenib, Dabrafenib, Trametinib, Talimogen laherparepvec dar sowie die Kombinationstherapien Vemurafenib + Cobimetinib, Nivolumab + Ipilimumab und Dabrafenib + Trametinib. Angaben zur ebenfalls im Rahmen der patientenindividuellen Therapie anwendbaren Ipilimumab-Monotherapie fehlen im Dossier.

3.2.1 Behandlungsdauer

Der pU geht für alle Wirkstoffe rechnerisch von einer Behandlung über 1 Jahr aus. Dies ist nachvollziehbar.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen größtenteils den Fachinformationen [5-7,34-38]. Jedoch gibt es Abweichungen bei den folgenden Therapien:

Vemurafenib + Cobimetinib

Der pU gibt bei Cobimetinib eine Behandlungsdauer von 274 Tagen an, während 273 Tage angezeigt sind [8].

Nivolumab + Ipilimumab

Der pU gibt bei Nivolumab eine Behandlungsdauer von 10 bis 21 Tagen für die Erhaltungstherapie an, während 10 bis 20 Tage angezeigt sind [39].

Nivolumab-Monotherapie

Der pU gibt bei Nivolumab-Monotherapie eine Behandlungsdauer von 14 bis 27 Tagen an, während 13 bis 26 Tage angezeigt sind [39].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Ipilimumab und Nivolumab in der Kombinationsphase sowie von der Pembrolizumab-Monotherapie richtet sich nach dem Körpergewicht [36,37,39]. Für seine Berechnungen legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen (77,0 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 zugrunde [40].

Mit Ausnahme der Überschätzung des Verbrauchs von Cobimetinib und Nivolumab, die sich aus der zu hohen Anzahl der Behandlungstage ergibt, entsprechen die Angaben des pU den Fachinformationen [5-8,34-39].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben zu Encorafenib und Binimetinib sind erstmalig mit Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2018 abrufbar. Diese weichen von den Angaben des pU ab. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte sind gemäß Lauer-Taxe 1910,07 € für Encorafenib 42 Stück à 75 mg (pU: 1680,44 €) und 3587,95 € für Binimetinib 84 Stück à 15 mg (pU: 3305,36 €).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Cobimetinib, Dabrafenib, Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib, Vemurafenib und Talimogen laherparepvec geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Den Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe berücksichtigt der pU weitgehend korrekt. Nur bei Nivolumab sind diese Kosten überschätzt aufgrund der zu hohen Anzahl der Behandlungstage.

Weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vernachlässigt der pU. Das betrifft die Erhebung verschiedener Laborparameter (z. B. Blutbild, Leber- oder Nierenfunktion) und Kosten für die Infusionstherapie.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU ermittelten Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Kosten gemäß Hilfstaxe weist der pU separat aus. Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Encorafenib + Binimetinib sind aufgrund der zu niedrig angesetzten Packungspreise unterschätzt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind – trotz der Mängel bei der zu hohen Anzahl der Behandlungstage und bei der Vernachlässigung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß den Fachinformationen [5,6] als Kontraindikation für Encorafenib + Binimetinib eine Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile zu nennen ist. Er geht davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten von dieser Gegenanzeige betroffen sind.

Eine Quantifizierung der Versorgungsanteile sei zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich – unter anderem, weil sich der Einfluss der Patientenpräferenzen derzeit noch nicht abschätzen ließe.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebenen 1758 GKV-Patienten in der Zielpopulation stellen eine plausible Untergrenze dar. Die Aufteilung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten (39,6 %: 60,4 %) ist mit Unsicherheit behaftet.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Encorafenib + Binimetinib sind unterschätzt. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in der Größenordnung plausibel. Zur Ipilimumab-Monotherapie, welche im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie ebenfalls eingesetzt werden kann, enthält das Dossier keine Angaben.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Encorafenib + Binimetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation ^b	Vemurafenib + Cobimetinib oder Dabrafenib + Trametinib	Zusatznutzen nicht belegt
vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus ^c	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Die der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien schlossen Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Es ist unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.

c: ausgenommen Dacarbazin und Lomustin

BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl ^a der GKV-Patientinnen und -Patienten ^b	Kommentar
Encorafenib + Binimetinib	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation, davon:	1758	Die vom pU angegebenen 1758 GKV-Patienten in der Zielpopulation stellen eine plausible Untergrenze dar.
	nicht vorbehandelt	60,4 %	Die Aufteilung in vorbehandelte und nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten ist mit Unsicherheit behaftet.
	vorbehandelt	39,6 %	
<p>a: wenn nicht anders angegeben b: Angabe des pU BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Encorafenib + Binimetinib	Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	173 798,40	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Encorafenib + Binimetinib sind aufgrund der zu niedrig angesetzten Packungspreises unterschätzt.
Vemurafenib + Cobimetinib	nicht vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	145 034,72	
Dabrafenib + Trametinib		124 132,48	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind – trotz der Mängel bei der zu viel angesetzten Anzahl der Behandlungstage und bei der Vernachlässigung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – in der Größenordnung plausibel. Zur Ipilimumab-Monotherapie, welche im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie ebenfalls eingesetzt werden kann, enthält das Dossier keine Angaben.
eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes ^b	vorbehandelte Erwachsene mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation		
Vemurafenib + Cobimetinib		145 034,72	
Dabrafenib + Trametinib		124 132,48	
Nivolumab + Ipilimumab		136 540,64–139 470,62	
Nivolumab		79 109,46–82 039,44	
Pembrolizumab		109 860,84	
Vemurafenib		73 445,30	
Dabrafenib		70 980,94	
Trametinib		53 151,54	
Talimogen laherparepvec		36 891,66–147 566,64	
<p>a: Angabe des pU. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich die Arzneimittelkosten. Die Kosten gemäß Hilfstaxe weist der pU separat aus.</p> <p>b: in Abhängigkeit von der jeweiligen Vortherapie und unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus (hiervon ausgenommen: Dacarbazin und Lomustin)</p> <p>BRAF: Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Gemäß Anhang I Ib der Fachinformation unterliegt Encorafenib der Verschreibungspflicht.“

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation zu Encorafenib entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden. Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 450 mg (6 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Einnahme in Kombination mit Binimetinib. Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Sie können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit Grapefruitsaft sollte vermieden werden. Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 BRAF V600E und V600K exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit malignem Melanom vom BRAF Wildtyp angewendet werden. Es liegen nur eingeschränkt Daten zur Anwendung der Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten, deren Tumor-erkrankung 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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Encorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Encorafenib bei Schwangeren vor. Encorafenib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neuge-

borene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Encorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor.

Für Encorafenib liegen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels vor.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR et al. Final version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. J Clin Oncol 2009; 27(36): 6199-6206.
4. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin 2017.
5. Pierre Fabre Pharma. Braftovi: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Pierre Fabre Pharma. Mektovi: Fachinformation [online]. 09.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
7. Roche. Zelboraf: Fachinformation [online]. 08.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
8. Roche. Cotellic: Fachinformation [online]. 03.2018 [Zugriff: 27.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cobimetinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-52 [online]. 11.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 375). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-52_Cobimetinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Cobimetinib: Addendum zum Auftrag A15-52; Auftrag A16-20 [online]. 12.05.2016 [Zugriff: 06.07.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 393). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-20_Cobimetinib_Addendum-zum-Auftrag-A15-52.pdf.
11. Roche Pharma. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGBV: Cobimetinib (Cotellic); Modul 4 [online]. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1253/2015-11-26_Modul4_Cobimetinib.pdf.

12. Leitlinienprogramm Onkologie. Leitlinie Melanom: S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms (Langversion 3.1) [online]. [Zugriff: 10.09.2018]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/melanom/>.
13. 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.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
15. National Comprehensive Cancer Network. Melanoma: version 2.2018 [online]. 19.01.2018 [Zugriff: 08.10.2018]. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
16. Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen: gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. 02.02.2012 [Zugriff: 06.11.2018]. URL: https://www.iqwig.de/download/12-03-07_Gemeinsame_Stellungnahme_IQWiG_GMDS_IBS-DR_zum_indirekten_Vergleich.pdf.
17. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45(2): 228-247.
18. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L et al. Diagnosis and treatment of melanoma: European consensus-based interdisciplinary guideline; update 2016. *Eur J Cancer* 2016; 63: 201-217.
19. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 2): 19-21.
20. 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): 3665-3673.
21. 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): 81-87.
22. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106(3): 494-504.
23. Bedikian AY, Johnson MM, Warneke CL, Papadopoulos NE, Kim KB, Hwu WJ et al. Does complete response to systemic therapy in patients with stage IV melanoma translate into long-term survival? *Melanoma Res* 2011; 21(1): 84-90.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
25. 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): 365-376.
26. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 scoring manual: the EORTC QLQ-C30. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
27. EuroQol. EQ-5D instruments [online]. 2018 [Zugriff: 12.11.2018]. URL: <https://euroqol.org>.
28. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5(6): 649-655.
29. Askew RL, Xing Y, Palmer JL, Cella D, Moye LA, Cormier JN. Evaluating minimal important differences for the FACT-Melanoma quality of life questionnaire. Value Health 2009; 12(8): 1144-1150.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-39 [online]. 28.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 353). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-39_Dabrafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trametinib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-40 [online]. 28.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 354). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-40_Trametinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
32. Iqvia. Ermittlung der Verteilung von vorbehandelten und nicht-vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Melanom. 2018.
33. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, ONKODATAMED. AODREG: bundesweites prospektives Register zur Versorgungsforschung in der dermatologischen Onkologie [online]. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: <http://www.adoreg.de/index.php/zielsetzung.html>.
34. Novartis Europharm. Mekinist Filmtabletten. 2014.
35. Novartis Europharm. Tafinlar 50 mg Hartkapseln/ Tafinlar 75 mg Hartkapseln. 2013.

36. Merck Sharp Dohme. Keytruda 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
37. Bristol-Myers Squibb Pharma. Yervoy 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2011.
38. Amgen Europe. Imlygic 106/108 Plaque-bildende Einheiten (PFU)/ml Injektionslösung. 2015.
39. Bristol-Myers Squibb Pharma. Opdivo 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2015.
40. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung; Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität (Jahr 2017) [online]. [Zugriff: 20.08.2018]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

A.1 – Kaplan-Meier-Kurven zur Studie COLUMBUS

Endpunkt: Gesamtüberleben

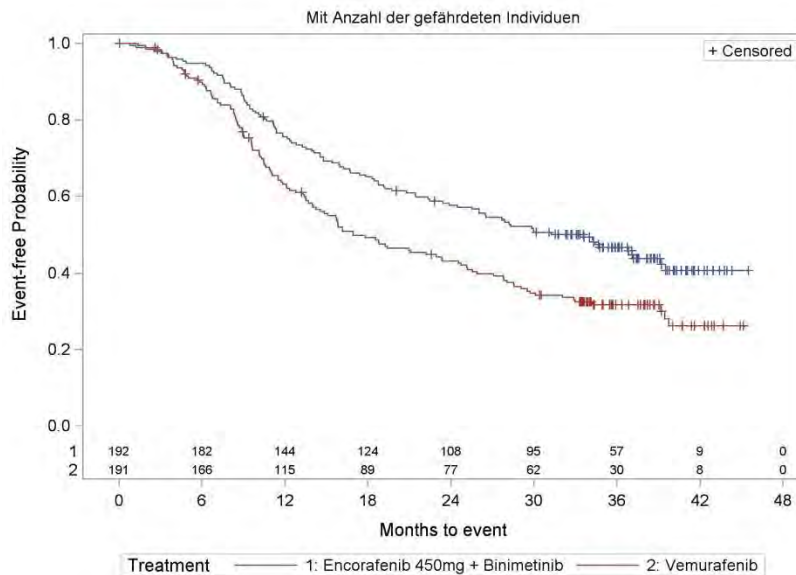


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie COLUMBUS (Fragestellung 1), Datenschnitt 07.11.2017

A.2 – Kaplan-Meier-Kurve zur Studie coBRIM

Endpunkt: Gesamtüberleben

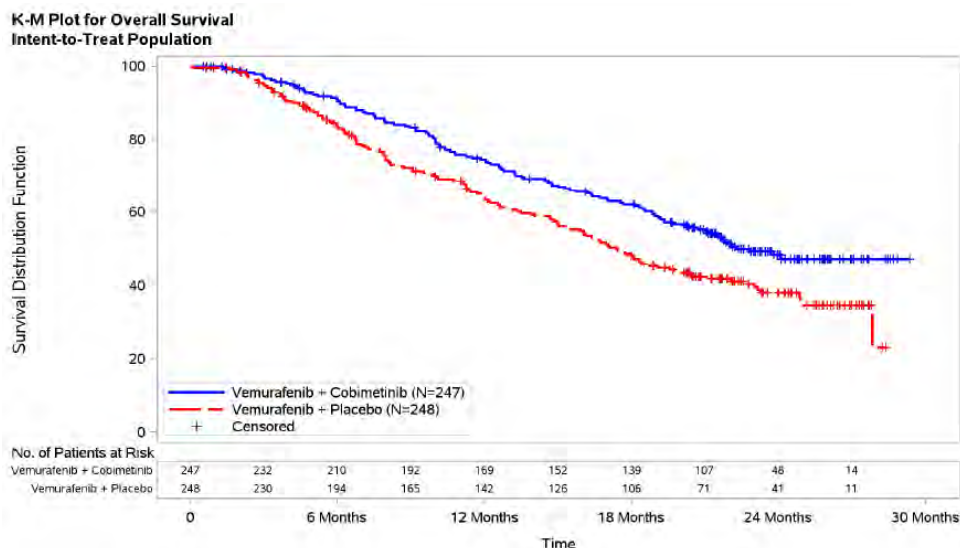


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben aus der Studie coBRIM (Fragestellung 1), Datenschnitt 28.08.2015

Anhang B – Ergebnisse

Tabelle 23: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.2017)	192	0,07 [0,07; 0,20] 189 (98,4)	186	0,20 [0,13; 0,23] 186 (100)	–
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.04.2014)	247	k. A. 244 (98,8)	246	k. A. 240 (97,6)	–
SUEs					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.2017)	192	37,09 [18,40; n. b.] 74 (38,5)	186	14,13 [9,33; 32,53] 75 (40,3)	0,65 [0,47; 0,91] 0,011
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.04.2014)	247	k. A. 85 (34,4)	246	k. A. 64 (26,0)	1,27 [0,91; 1,75] 0,154
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib					
					– ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren, Fragestellung 1 (nicht vorbehandelte Patientinnen und Patienten): Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Vergleich Studie	Encorafenib + Binimetinib bzw. Vemurafenib + Cobimetinib		Vemurafenib		Gruppen- unterschied HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Abbruch wegen UEs					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.2017)	192	n. e. 29 (15,1)	186	n. e. 32 (17,2)	0,62 [0,37; 1,03] 0,063
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.09.2014)	247	k. A. 37 (15,0)	246	k. A. 20 (8,1)	1,71 [0,99; 2,94] 0,052
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib					– ^c
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib					
COLUMBUS (Datenschnitt 07.11.2017)	192	8,38 [6,08; 11,79] 123 (64,1)	186	3,75 [2,37; 6,47] 122 (65,6)	0,63 [0,48; 0,81] < 0,001
Vemurafenib + Cobimetinib vs. Vemurafenib					
coBRIM (Datenschnitt 19.09.2014)	247	k. A. 176 (71,3)	246	k. A. 146 (59,3)	1,30 [1,04; 1,61] 0,019
Indirekter Vergleich über Brückenkomparatoren:					
Encorafenib + Binimetinib vs. Vemurafenib + Cobimetinib					– ^c
a: Cox-Proportional-Hazards-Modell					
b: Log-Rank-Test					
c: Keine Darstellung von Effektschätzungen, da wegen des hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials in mindestens 1 der Studien für den indirekten Vergleich eine Effektschätzung nicht ausreichend ergebnissicher ist.					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?